

# 11,11-ALKYLIDENSTEROIDE UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

**Publication number:** DE2361120 (A1)

**Publication date:** 1974-06-12

**Inventor(s):** BROEK ALBERTUS JOANNES VAN DEN

**Applicant(s):** AKZO NV

**Classification:**

















- international: C07J1/00; A61K31/56; A61K31/565; A61K31/57; C07C1/00; C07J5/00; C07J7/00; C07J11/00; C07J75/00; C07J1/00; A61K; A61K31/56; A61K31/565; A61K31/57; C07C1/00; C07J; C07J5/00; C07J7/00; C07J11/00; C07J75/00; (IPC1-7); C07C167/14; A61K17/06; C07C169/08; C07C169/10; C07C169/34

- European:

**Application number:** DE19732361120 19731207

**Priority number(s):** NL19720016767 19721209; NL19730015704 19731115

**Also published as:**

 DE2361120 (C2)  
 FR2209577 (A1)  
 CH614453 (A5)  
 ES421253 (A1)  
 DK135047 (B)  
 FI54128 (B)  
 FI54128 (C)  
 JP50029548 (A)  
 IL43762 (A)  
 IE38617 (L)  
 IE38617 (B1)  
 PH11191 (A)  
 AU6326373 (A)  
 GB1455270 (A)  
 SE414771 (B)  
 US3927046 (A)

<< less

**Cited documents:**

 GB912036 (A)  
 US3527778 (A)  
 US3377365 (A)  
 US3346602 (A)  
 US3325520 (A)

more >>

Abstract not available for **DE 2361120 (A1)**

Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

[54] **NOVEL 11,11-ALKYLIDENE STEROIDS**

[75] Inventor: **Albertus Joannes van den Broek**,  
Oss, Netherlands

[73] Assignee: **Akzona Incorporated**, Asheville,  
N.C.

[22] Filed: **Dec. 3, 1973**

[21] Appl. No.: **420,823**

[30] **Foreign Application Priority Data**

Dec. 9, 1972	Netherlands .....	7216767
Nov. 15, 1973	Netherlands .....	7315704

[52] U.S. Cl. .... **260/397.3; 260/397.45; 260/397.5**

[51] Int. Cl.<sup>2</sup> ..... **C07J 1/00**

[58] Field of Search ..... **260/397.3, 397.45**

[56] **References Cited**

**UNITED STATES PATENTS**

3,527,778	9/1970	Baran et al. ....	260/397.45
-----------	--------	-------------------	------------

**FOREIGN PATENTS OR APPLICATIONS**

912,037	12/1962	United Kingdom .....	260/397.45
---------	---------	----------------------	------------

*Primary Examiner*—Elbert L. Roberts  
*Attorney, Agent, or Firm*—Francis W. Young; Philip  
M. Pippenger; Hugo E. Weisberger

[57] **ABSTRACT**

The invention relates to novel 11,11-alkylidene steroids of the estrane and (19-nor-)pregnane series having a double bond starting from carbon atom 5, the alkylidene group in 11-position having the formula



wherein R<sub>1</sub> and R<sub>2</sub> are hydrogen or an alkyl group having 1–2 C-atoms, and to processes for their preparation.

The novel compounds have very interesting biological activities, such as anabolic, androgenic, estrogenic, progestative, anti-androgenic, anti-oestrogenic, ovulation-inhibiting and gonad-inhibiting activities.

**3 Claims, No Drawings**



Deutsche Kl.: 12 o, 25/02  
12 o, 25/07  
12 o, 25/05  
30 h, 2/10

# Offenlegungsschrift 2 361 120

Aktenzeichen: P 23 61 120.3  
Anmeldetag: 7. Dezember 1973  
Offenlegungstag: 12. Juni 1974

Ausstellungspriorität: —

Unionspriorität  
Datum: 9. Dezember 1972 15. November 1973  
Land: Niederlande  
Aktenzeichen: 7216767 7315704

Bezeichnung: 11,11-Alkylidensteroiden und Verfahren zu ihrer Herstellung

Zusatz zu: —

Ausscheidung aus: —

Anmelder: Akzo N.V., Arnheim (Niederlande)

Vertreter gem. § 16 PatG: Wuesthoff, F., Dr.-Ing.; Pechmann, E. Frhr. von, Dr.;  
Behrens, D., Dr.-Ing.; Goetz, R., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte,  
8000 München

Als Erfinder benannt: Broek, Albertus Joannes van den, Oss (Niederlande)

2361120

1A-44 119

4. November 1973

B e s c h r e i b u n g  
zu der Patentanmeldung

AKZO N.V. IJssellaan 82, Arnhem

Niederlande

betreffend

11,11 Alkylidensteroiden und Verfahren zu ihrer  
Herstellung

Die Erfindung betrifft neue 11,11-Alkylidensteroiden der Östran- und (19-nor-)Pregnanreihe, die von dem C5-Atom ausgehend eine Doppelbindung besitzen und bei denen die Alkylidengruppe in 11-Stellung die Formel  $\begin{matrix} R_1 \\ >C= \\ R_2 \end{matrix}$ , in der  $R_1$  und  $R_2$  jeweils ein

Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen bedeuten, besitzt und Verfahren zu deren Herstellung.

Die neuen Verbindungen besitzen interessante biologische Aktivitäten wie anabolische, androgene, östrogene, progestative, antiandrogene, antiöstrogene, ovulationshemmende und geschlechtsdrüsenhemmende Aktivitäten.

Die Erfindung betrifft neue 11,11-Alkylidensteroiden, und besonders neue 11,11-Alkylidensteroiden, die eine Doppel-Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung, ausgehend von dem Kohlenstoffatom 5 besitzen, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

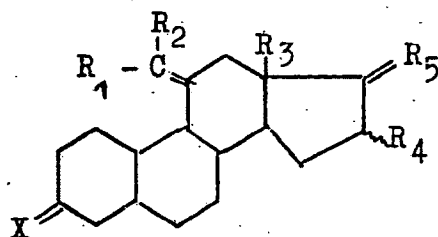
In der GB-PS 912 036 sind 11,11-Methylen-5 $\alpha$ -steroiden beschrieben und besonders 11,11-Methylen-5 $\alpha$ -spirostane, -5 $\alpha$ -pregane und -5 $\alpha$ -androstane. Diese Verbindungen werden hergestellt, ausgehend von den entsprechenden 11 $\beta$ -Hydroxy-11 $\alpha$ -methyl-5 $\alpha$ -steroiden durch Dehydratisierung und Isomerisierung der Verbindungen mit einem sauren Reagenz. Die 11 $\beta$ -Hydroxy-11 $\alpha$ -methyl-5 $\alpha$ -steroiden werden hergestellt aus den entsprechenden 11-Oxosteroiden durch Umsetzung mit Methyl-Magnesiumhalogenid, wie in der GB-PS 912 035 beschrieben ist.

Von diesen bekannten 11,11-Methylen-5 $\alpha$ -steroiden ist angegeben, daß die 5 $\alpha$ -Spirostan- und die 5 $\alpha$ -Pregan-Verbindungen, die speziell erwähnt sind, geeignet sind als Zwischenprodukte zur Herstellung von biologisch aktiven 11,11-Methylen-derivaten und daß die speziell angegebenen 5 $\alpha$ -Androstanverbindungen wertvoll sind wegen ihrer androgenen und anabolischen Eigenschaften.

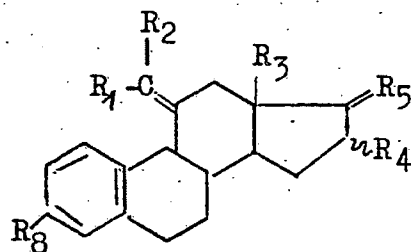
Es wurde jetzt eine neue Gruppe von 11,11-Alkylidensteroiden hergestellt, die eine in 5-Stellung endende Doppelbindung haben und sehr wertvolle biologische Eigenschaften besitzen. Die Erfindung betrifft daher neue 11,11-Alkyliden- $\Delta^4$  (oder  $\Delta^5$  oder  $\Delta^{5(10)}$  oder A-aromatische)-Steroide, bei denen die Alkylidengruppe in 11-Stellung die Formel  $\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix} > C =$ , in der  $R_1$  und  $R_2$

jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen ist, besitzt.

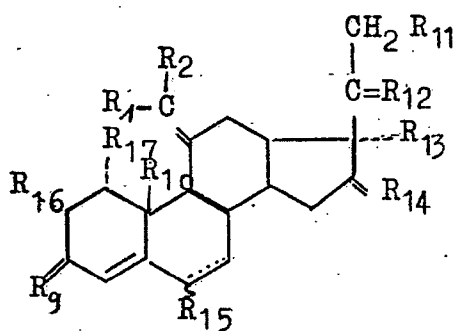
Die Erfindung betrifft besonders neue Verbindungen des oben angegebenen Typs der allgemeinen Formel



wobei  $R_1$  und  $R_2$  die oben angegebene Bedeutung haben und vorzugsweise Wasserstoffatome sind;  $R_3$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise eine Methyl- oder Äthylgruppe;  $R_4$  ein Wasserstoffatom oder eine freie, veresterte oder verätherte Hydroxygruppe;  $R_5$  ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe  $\alpha H(BR_6)$  oder  $\alpha R_7(BR_6)$  ist, wobei  $R_6$  eine freie, veresterte oder verätherte Hydroxygruppe und  $R_7$  eine gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist; X 2 Wasserstoffatome, 1 Sauerstoffatom oder die Gruppe  $H(R_8)$  bedeutet, wobei  $R_8$  eine freie, veresterte oder verätherte Hydroxygruppe ist und wobei von dem C5-Atom eine Doppelbindung ausgeht; oder der Formel



in der  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$  und  $R_8$  die oben angegebene Bedeutung haben oder der Formel



in der  $R_1$  und  $R_2$  die oben angegebene Bedeutung haben,  $R_9$  und  $R_{12}$  jeweils ein Sauerstoffatom oder die Gruppe  $H(R_8)$ , bedeuten, wobei  $R_8$  eine freie, veresterte oder verätherte Hydroxygruppe ist;  $R_{10}$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe;  $R_{11}$  ein Wasserstoffatom,  $R_8$  oder ein Halogenatom, vorzugsweise ein Fluor- oder Chloratom;  $R_{13}$  ein Wasserstoffatom,  $R_8$  oder eine Methylgruppe;  $R_{14}$  2 Wasserstoffatome, eine Gruppe  $H(Alkyl\ 1-4C)$  oder eine

Methylengruppe;  $R_{15}$  ein Wasserstoff- oder Halogenatom, vorzugsweise ein Fluor- oder Chloratom oder eine Methylgruppe;  $R_{16}$  und  $R_{17}$  jeweils ein Wasserstoffatom oder zusammen eine Methylengruppe bedeuten und zwischen den Kohlenstoffatomen 6 und 7 sich eine Doppelbindung befinden kann.

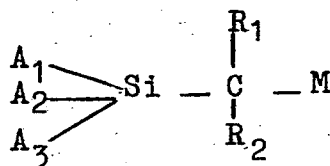
Es hat sich erwiesen, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen sehr wertvolle anabolische, androgene, östrogene, progestative, antiandrogene, antiöstrogene, ovulationshemmende und gonadenhemmende Aktivitäten besitzen. Außerdem sind diese Verbindungen von Interesse aufgrund ihrer peripheren befruchtungshemmenden Eigenschaften, wie zum Beispiel den kontrazeptiven Einfluß auf den Eitransport und/oder den Zervixschleim und die Antinidationsaktivität. Außerdem sind die neuen Verbindungen wertvolle Ausgangssubstanzen zur Herstellung biologisch aktiver 11-Alkylsteroiden, in die sie durch Reduktion der exocyclischen Doppelbindung in 11-Stellung umgewandelt werden können.

Die 11,11-Alkylidenverbindungen mit einem aromatischen A-Ring sind besonders wertvoll aufgrund ihrer östrogenen und den Cholesterinspiegel/senkenden Aktivität. Die 11,11-Alkylidenverbindungen der 17 $\alpha$ -alkylierten Östronreihe, sind besonders geeignet aufgrund ihrer ovulationshemmenden und ihrer progestativen Wirksamkeit. Die 11,11-Alkylidenverbindungen der 19-nor-Testosteronreihe, wie zum Beispiel 11,11-Methylen-19-nor-Testosteron-phenylpropionat besitzen wertvolle androgene Wirksamkeit. Die 11,11-Alkylidenverbindungen der (19-nor-)Pregnanreihen sind besonders geeignet wegen ihrer starken progestativen Aktivität, verbunden mit geringerer östrogenen und androgenen Aktivität. Die 1,2-Methylen-11,11-alkylidenverbindungen der (19-nor-)Pregnanreihen sind besonders wertvoll wegen ihrer antiandrogenen Wirksamkeit.

Die neuen Verbindungen können hergestellt werden, ausgehend von einem 11-Oxosteroid und Umwandlung der 11-Oxogruppe in die 11,11-Alkylidengruppe in an sich bekannter Weise, während andere empfindliche Oxogruppen, soweit solche vorhanden sind, zeitweilig geschützt werden und anschließend die an irgendeiner Stelle des Moleküls gewünschten Substituenten, soweit sie noch nicht vorhanden sind, durch an sich bekannte Verfahren eingeführt werden.

Zur Herstellung der neuen 11,11-Alkylidensteroiden der (19-nor-) Pregnanreihen ist die Ausgangssubstanz üblicherweise ein 3,11-Dioxo- $\Delta^4$ -steroid dieser Reihe oder ein entsprechendes 3-Hydroxy-11-oxo- $\Delta^5$ - oder 3-Acyloxy-11-oxo- $\Delta^5$ -steroid, dessen 3-Hydroxy- $\Delta^5$ - oder 3-Acyloxy- $\Delta^5$ -Gruppe anschließend in üblicherweise in die 3-Oxo- $\Delta^4$ -Gruppe umgewandelt wird, zum Beispiel durch Oppenauer-Oxidation.

Die Umwandlung der 11-Oxo-Gruppe in die 11,11-Alkylidengruppe kann durchgeführt werden, zum Beispiel durch Umsetzung der 11-Oxo-steroids mit einem Silan der allgemeinen Formel



wobei  $A_1$ ,  $A_2$  und  $A_3$  jeweils eine Alkyl- oder eine Arylgruppe, zum Beispiel eine Methyl-, Äthyl- oder Phenylgruppe bedeuten,  $R_1$  und  $R_2$  die oben angegebene Bedeutung haben und M ein Magnesiumhalogenidrest, zum Beispiel  $\text{-MgCl}$ , oder Lithium ist; woraufhin das so gebildete  $\beta$ -Silylcarbinol in alkalischem oder saurem Medium zersetzt wird.

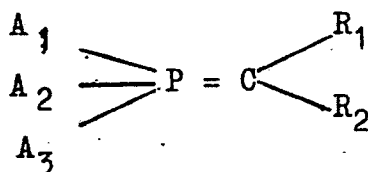
Die Umwandlung einer Carbonylgruppe in eine Alkylidengruppe durch Umsetzung mit einem der oben erwähnten Silane ist beschrieben worden, unter anderem in einem Artikel von Chan, T.H., et al. in "Tetrahedron Letters", Nr. 14 (1970), S. 1137-1140. Es wird auch hingewiesen auf "Journal of Organic Chemistry",



33 (1968), S. 782, ff. Während der Umsetzung der Trialkyl- oder Triaryl-silylsubstituierten-Organometallverbindung mit der Carbonylgruppe wird das  $\beta$ -silyl-substituierte M-Alkoxid oder das  $\beta$ -Silyl-carbinol als Zwischenprodukt gebildet, das leicht zu dem gewünschten Olefin unter dem Einfluß einer Säure oder Base zersetzt wird.

Um die 11,11-Methylengruppe einzuführen wird das 11-Oxosteroid zur Reaktion gebracht mit Trialkyl- oder Triarylsilyl-methylmagnesium-chlorid, zum Beispiel mit Trimethylallyl-methylmagnesium-chlorid, das erhalten wird durch Umsetzen von Magnesium mit Trimethyl-silyl-methyl-chlorid in einem Lösungsmittel, zum Beispiel Äther. Aus dem Reaktionsgemisch kann das 11-Hydroxy-trialkyl-(oder -triaryl-)silyl-methyl-steroid isoliert werden. Diese Verbindung wird in einem Lösungsmittel, zum Beispiel Aceton oder Tetrahydrofuran, mit Hilfe einer Säure, zum Beispiel Salzsäure, oder einer Base, zum Beispiel Natriumhydrid oder Kalium-tert.butoxid, zersetzt, wobei das 11,11-Methylensteroid erhalten wird. Um ein 11,11-Äthylidensteroid zu erhalten wird ein 11-Oxosteroid umgesetzt mit Trialkyl-oder Triaryl-silyl-äthyl-magnesium-chlorid, zum Beispiel Trimethylsilyl-äthyl-magnesium-chlorid oder mit Trialkyl-oder Triaryl-silyl-äthyl-lithium, zum Beispiel Trimethyl-silyl-äthyl-lithium.

Zur Herstellung der 11,11,-Alkylidensteroiden aus 11-Oxosteroiden kann ein Phosphoran der allgemeinen Formel



in der  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ ,  $R_1$  und  $R_2$  die oben angegebene Bedeutung haben (Wittig-Reagens) ebenfalls angewandt werden. Vorzugsweise werden die Triphenyl-phosphoryl-alkylidenverbindungen

angewandt. Diese Phosphorane können hergestellt werden durch Umsetzung eines Triaryl- oder Trialkylphosphins mit einem Alkylhalogenid, wobei das entsprechende Triaryl- oder Trialkyl-Phosphoniumalkylhalogenid gebildet wird. Die zuletzt genannte Verbindung kann unter dem Einfluß einer Base in das gewünschte Triaryl- oder Trialkyl-phosphoryl-alkyliden umgewandelt werden.

Da die zuletzt genannten Verbindungen nicht stabil sind und da sie leicht unter dem Einfluß von Luft oder Feuchtigkeit umgewandelt werden, ist es jedoch bevorzugt, solche Verbindungen in situ zu bilden und nicht zu isolieren. Erfindungsgemäß wird die Reaktion daher üblicherweise durchgeführt durch Zugabe des 11-Oxosteroids oder einer Lösung davon zu einem Gemisch von einem Trialkyl- oder einem Triarylphosphin und einem Alkylhalogenid, zusammen mit einer geeigneten Base in Gegenwart eines geeigneten organischen Lösungsmittels, unter dem Ausschluß von Sauerstoff, zum Beispiel unter Stickstoffatmosphäre.

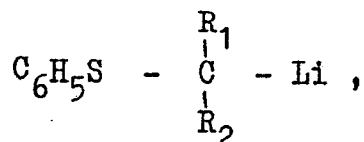
Als geeignete Basen können die Alkaliverbindungen von aliphatischen aromatischen oder araliphatischen Kohlenwasserstoffen, zum Beispiel Butyl-lithium, Phenyl-lithium oder Triphenylmethyl-natrium; Alkylmagnesiumhalogenide, zum Beispiel Äthyl-magnesium-bromid; Alkylamide, Alkyl-alkoholate und "Dimethylnatrium" (das Umsetzungsprodukt von Natriumhydrid und Dimethylsulfoxid) angegeben werden.

Als Lösungsmittel werden Dimethyl-sulfoxid, aliphatische Äther, zum Beispiel Dimethyläther, Diäthyläther, Dioxan oder Tetrahydrofuran und aromatische Kohlenwasserstoffe, zum Beispiel Benzol oder Toluol angewandt.

Die 11-Oxogruppe kann auch in die 11,11-Alkylidengruppe umgewandelt werden durch Umsetzung des 11-Oxosteroids mit einem Grignard-Reagens, zum Beispiel mit Methyl- oder Äthyl-magnesium-bromid oder mit den entsprechenden Jodiden oder mit einer Alkylmetallverbindung, zum Beispiel Methyl-lithium oder Äthyl-lithium und Dehydratisierung des so erhaltenen 11-Alkyl-11-hydroxysteroids oder Umwandlung dieser Verbindung in das 11-Alkyl-11-halogensteroid, besonders das 11-Alkyl-11-chlor- oder das 11-Alkyl-11-bromsteroid

und Dehydrohalogenierung der Verbindung. Die Dehydratisierung kann durchgeführt werden durch Behandlung des 11-Alkyl-11-Hydroxysteroids mit einer Säure, zum Beispiel Ameisensäure oder Essigsäure, in Gegenwart von Spuren Perchlorsäure oder mit einem anderen Dehydratisierungsmittel, wie Thionylchlorid. Für die Dehydrohalogenierung des 11-Alkyl-11-halogensteroids wird zum Beispiel ein Alkali- oder ein Erdalkalicarbonat als Dehydrohalogenierungsmittel angewandt, möglicherweise in Gegenwart eines Alkalihalogenids, wie Lithiumbromid, oder einer anderen Base wie Collidin oder Kaliumhydroxid.

Das 11-Oxosteroid kann auch in das 11,11-Alkylidensteroid umgewandelt werden durch eine Additionsreaktion mit einem Lithiumalkyläther von Thiophenol der allgemeinen Formel



in der  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  die oben angegebene Bedeutung haben, und anschließende Zersetzung des so entstandenen 11-Hydroxy-11-phenylthioalkyl-steroids nach Veresterung der Hydroxygruppe, zum Beispiel zu dem Acetat oder Benzoat unter reduzierenden Bedingungen mit Hilfe von Lithium in flüssigem Ammoniak, wobei das gewünschte Steroid entsteht. (J.A.C.S., 94, Nr. 13 (1972), 4758-4759).

Die irgendwo in den Endprodukten gewünschten Substituenten können in dem Ausgangsteroid vorhanden sein, oder sie können eingeführt werden nach Einführung der 11,11-Alkylidengruppe oder Substituenten, die schon in dem Ausgangsteroids vorhanden sind, können in die in den Endprodukten gewünschten Substituenten umgewandelt werden, nach Einführung der 11,11-Alkylidengruppe.

Der Substituent  $\text{R}_3$  ist vorzugsweise in dem Ausgangs-11-Oxosteroid vorhanden. Beispiele für  $\text{R}_3$  sind die Methyl-, Äthyl-, Propyl-, oder Isopropyl- und Butylgruppe.  $\text{R}_3$  ist vorzugsweise eine Methyl- oder Äthylgruppe. Eine Hydroxylgruppe in 16-Stellung, ist, soweit sie in dem Endprodukt erwünscht ist, vorzugsweise schon in dem Ausgangsteroid vorhanden und wird, soweit gewünscht,

409824/1148

nach der Einführung der 11,11-Alkylidengruppe verestert oder veräthert.

Bei den Verbindungen der (19-nor-)Pregnan-Reihen ist der Substituent  $R_{10}$  (H oder  $\text{CH}_3$ ) vorzugsweise in dem Ausgangs-11-oxosteroid vorhanden. Vorzugsweise ist der Substituent  $R_{14}$  ebenfalls in dem Ausgangs-11-oxosteroid vorhanden; das heißt, die 16-Stellung ist entweder unsubstituiert ( $R_{14} = \text{H}_2$ ) oder substituiert durch eine Methylen- oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. In dem letzten Falle ist der 16-Substituent eine Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl- oder Isobutyl-Gruppe und vorzugsweise eine Äthylgruppe.

Während der Umwandlung der 11-Oxogruppe in die 11,11-Alkylidengruppe, werden die Oxogruppen in 3, 17 und/oder 20-Stellung, soweit vorhanden, vorzugsweise gegen die Einwirkung des Alkylenierungsmittels geschützt, zum Beispiel durch Bildung eines Ketals, wie des Äthylenketals oder Dimethylketals, oder eines Thioketals, wie des Dimethylthioketals, oder durch Bildung eines Enoläthers oder eines Enamins. Nach der 11,11-Alkylenierung werden diese Schutzgruppen wieder auf üblicher Weise entfernt, zum Beispiel durch Hydrolyse mit Säure.

Die Hydroxygruppen in den Stellungen 3, 16, 17, 20 und/oder 21, können, soweit solche vorhanden sind, wenn gewünscht, verestert oder veräthert werden, bevor die 11,11-Alkylenierungsreaktion durchgeführt wird. Wenn ein Endprodukt hergestellt werden soll, mit einer verätherten Hydroxylgruppe, ist üblicherweise günstig, die Alkylenierung von einem Steroid aus durchzuführen, bei dem die letztlich gewünschte Äthergruppe schon vorhanden ist, zum Beispiel eine 3-Methyläthergruppe in einem Steroid mit einem aromatischen A-Ring. In der Regel kann dies nicht durchgeführt werden bei einer Estergruppe, da die Esterfunktion unter den basischen oder sauren Bedingungen, die bei der Alkylenierung auftreten, hydrolysiert wird und man so ein 11,11-Alkylidensteroid mit einer freien Hydroxylgruppe erhält. Der Schutz einer Hydroxylgruppe in Form einer Estergruppe, zum Beispiel des Acetats oder des Benzoats, bietet jedoch die Möglichkeit, ein

Endprodukt mit einer freien Hydroxylgruppe herzustellen. Wenn es erforderlich ist, kann diese Hydroxylgruppe anschließend verestert oder veräthert werden, um zum Beispiel das Phenylpropionat oder das Cyclopentyläther herzustellen.

Die zum Schutz einer Hydroxylgruppe angewandte Äthergruppe, kann eine tert.-Butyläther- oder die Tetrahydropyranyläthergruppe sein. Die schützende Estergruppe kann eine Carbonat-, Acetat-, Trimethylacetat- oder Benzoatgruppe sein.

Zur Herstellung eines 11,11-Alkyliden-3-desoxosteroids der Östranreihe, kann entweder ein entsprechendes 11-Oxo- $\Delta^3$ -desoxosteroid als Ausgangssubstanz verwendet werden und dieses Steroid in 11-Stellung alkyliert werden oder es kann ein entsprechendes 3,11-Dioxosteroid als Ausgangssubstanz verwendet werden, bei dem die 3-Oxogruppe geschützt ist, zum Beispiel durch Ketalbildung, wobei die 11-Oxogruppe in die 11,11-Alkylidengruppe umgewandelt wird und anschließend die Sauerstofffunktion in 3-Stellung nach einem an sich bekannten Verfahren entfernt wird, zum Beispiel durch Tioketalisierung der 3-Oxogruppe mit Hilfe einer Reaktion mit einem Mercaptan oder einem Dithiol in Gegenwart von  $\text{BF}_3$  oder des Ätherats in Gegenwart von Zinkchlorid oder Salzsäure in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, wie Natriumsulfat und anschließende reduktive Abspaltung der so erhaltenen cyclischen oder nicht-cyclischen 3-Thio-ketal-gruppe in einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel Dioxan oder Tetrahydrofuran mit einem Alkalimetall, zum Beispiel Lithium, in Gegenwart von flüssigem Ammoniak oder einem niederen primären aliphatischen Amin, zum Beispiel Methylamin oder Äthylamin.

Ein 11,11-Alkylidensteroid mit einem aromatischen Ring A wird vorzugsweise hergestellt aus einer Ausgangssubstanz die schon einen aromatischen Ring A besitzt. Nach der Einführung der 11,11-Alkylidengruppe kann eine 3-Methyläthergruppe an einem aromatischen Ring umgewandelt werden, in die 3-Oxo- $\Delta^4$ -Gruppe, mit Hilfe einer Birch-Reduktion (Reduktion mit einem Alkalimetall in flüssigem Ammoniak) und Umwandlung des so erhaltenen  $\Delta^{2,5(10)}$ -3-Enoläthers, durch Erhitzen mit verdünnter starker

Säure. Die Hydrolyse des  $\Delta^{2,5(10)}$ -3-Enoläthers bei Raumtemperatur mit einer schwachen Säure, zum Beispiel Essigsäure oder Oxalsäure, ergibt die 3-Oxo- $\Delta^{5(10)}$ -Verbindung.

Die 17-Substituenten der 11,11-Alkylidensteroiden der Östranreihe, einschließlich der A-aromatischen Verbindungen, können in den Ausgangsverbindungen für die 11,11-Alkenylierungsreaktion vorhanden sein oder sie können nach der 11,11-Alkenylierung eingeführt werden. Die Einführung nach der Alkenylierung ist bevorzugt, wenn eine gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe in 17 $\alpha$ -Stellung eingeführt werden soll.

Die Einführung einer gesättigten oder ungesättigten Alkylgruppe in die 17 $\alpha$ -Stellung wird erreicht durch Umsetzung des 11,11-Alkyliden-17-oxo-steroids, das erhalten worden sein kann durch Oxidierung der entsprechenden 11,11-Alkyliden-17 $\beta$ -hydroxy-Verbindungen nach dem Oppenauer-Verfahren mit Chromtrioxid, mit einem Metallderivat eines gesättigten oder ungesättigten aliphatischen Kohlenwasserstoffs.

Die Metallderivate können Grignardverbindungen, zum Beispiel das Magnesiumbromid des entsprechenden Kohlenwasserstoffs oder eine Alkyl-lithium-Verbindung sein. Eine spezielle Ausführungsform der Kondensationsreaktion zur Herstellung der 17-Hydroxy-17-alkinylverbindungen ist die Umsetzung des 17-Oxo-steroids mit einem Kohlenwasserstoff mit einer Dreifachbindung in Gegenwart eines Alkalimetalls oder einer Alkalimetallverbindung, wie eines Alkali-amids oder -alkoholats oder mit einer Alkaliverbindung oder einer Erdalkaliverbindung eines Kohlenwasserstoffs mit einer Dreifachbindung.

Die 17-Alkylierung kann auch in zwei Phasen durchgeführt werden, indem man in der 1. Stufe die 17 $\beta$ -Hydroxy-17 $\alpha$ -alkinyl-Verbindung, mit Hilfe einer Kondensationsreaktion herstellt und diese Verbindung in die entsprechende 17 $\alpha$ -Alkenyl- oder 17 $\alpha$ -Alkyl-Verbindung überführt durch Reduktion, zum Beispiel mit Hilfe von Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, wie Nickel oder Pd/BaSO<sub>4</sub>.

Der 17-Substituent  $R_7$  ist zum Beispiel eine Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Butyl-, Iso-propyl-, Vinyl-, Propenyl-, Isopropenyl-, Allyl-, Methallyl-, Äthynyl, Propinyl-, Propargyl-, Butinyl-, Butadienyl-, Butadiinyl-, Propadienyl oder Buteninyl-Gruppe.

Die 17 $\alpha$ -Methylgruppe bei den 11,11-Alkylidensteroiden der (19-nor-)Pregnanreihe ist vorzugsweise schon in dem Ausgangsteroids für die 11,11-Alkenylierungsreaktion vorhanden.

Die Hydroxygruppe in 3, 17, 20 und/oder 21-Stellung, kann auch nach der Einführung der 11,11-Alkylidengruppe eingeführt werden. Die Hydroxygruppe in 3- oder 20-Stellung wird üblicherweise erhalten durch Reduktion der Oxogruppe, die in dieser Stellung vorhanden ist, zum Beispiel mit  $\text{LiAl} \left[ \text{OC}(\text{CH}_3)_3 \right]_3 \text{H}$  oder  $\text{NaBH}_4$ .

In die erfindungsgemäßen 11,11-Alkyliden- $\Delta^4$ -(19-nor-)pregnene kann eine 17 $\alpha$ -Hydroxygruppe eingeführt werden mit Hilfe einer  $\text{O}_2$ -Oxidation nach Barton, bei der der 3-Enoläther eines  $\Delta^4$ -3,20-Diketons behandelt wird mit Sauerstoff in einem stark alkalischen Medium und die 17 $\alpha$ -Perhydroxyverbindung, die so erhalten wird, wird behandelt mit einem Reduktionsmittel wie Zink- und Salzsäure.

Eine 21-Hydroxygruppe kann die 11,11-Alkylidenverbindungen, der (19-nor-)Pregnanreihe eingeführt werden, zum Beispiel durch Reaktion mit Jod in Gegenwart von Calciumoxid und Behandlung der 21,21-Di-jodo-Verbindung, die so erhalten wird, mit einem Alkalisalz, einer niederen aliphatischen Fettsäure, wie Kaliumacetat und Hydrolyse des 21-Acetats zu der 21-Hydroxyverbindung. Eine direkte 21-Acetoxylierung ist ebenfalls möglich, mit Hilfe von Blei-tetraacetat in Gegenwart von Bor-trifluorid, woraufhin durch Hydrolyse des so entstandenen 21-Acetats, die 21-Hydroxyverbindung erhalten wird.

2361120

Die 21-Hydroxygruppe kann in den 21-Fluorsubstituenten übergeführt werden durch Behandlung zum Beispiel mit einem organischen Sulfonsäurechlorid, wie Methansulfonylchlorid oder Toluolsulfonylchlorid und Behandlung des so erhaltenen 21-Sulfonats mit einem Alkalijodid, wie Natriumjodid und Umsetzung der so gebildeten 21-Jod-Verbindung mit einem Metallfluorid, wie Silberfluorid oder Kaliumfluorid. Die 21-Jod-Verbindung kann auch erhalten werden durch direkte Bromierung der 21-Stellung mit Brom in Gegenwart von Cupribromid und anschließende Behandlung der so erhaltenen 21-Bromverbindung mit einem Alkalijodid wie Natriumjodid.

Das 21-Sulfonat, zum Beispiel das 21-Tosylat oder das 21-Mesylat kann auch in das 21-Fluorid direkt umgewandelt werden durch Behandlung mit einem Metallfluorid, wie Silberfluorid oder Kaliumfluorid.

Das 21-Chlorid kann erhalten werden durch Behandlung des 21-Sulfonats mit einem Alkalichlorid, wie Lithiumchlorid.

Eine Methylgruppe in 6-Stellung der 11,11-Alkylidensteroid der (19-nor-)Pregnanreihe, kann in dem Ausgangsteroid vorhanden sein oder kann nach der Einführung der 11,11-Alkylidengruppe nach an sich bekannten Verfahren eingeführt werden. Ein bekanntes Verfahren besteht darin, daß man die 3-Enol-äther-Verbindung der 3-Oxo- $\Delta^4$ -Verbindung umsetzt mit Formalin und N-Methylanilin und den so erhaltenen 6-CH<sub>2</sub>-N-Methylanilinsubstituenten umwandelt in die 6-Methylengruppe mit einer Säure, zum Beispiel Salzsäure. Die 6-Methylengruppe wird anschliessend zu der 6-CH<sub>3</sub>-Gruppe reduziert, zum Beispiel mit H<sub>2</sub> und Pt oder Pd auf Kohle als Katalysator.

Der 3-Enoläther kann auch umgesetzt werden mit Vilsmeier-Reagens und anschließende Hydrolyse des Reaktionsproduktes. Das Vilsmeier-Reagens besteht aus einem Formamid, vorzugsweise Dimethylformamid und einem Säurehalogenid, wie Phosphoroxychlorid oder Phosgen. Auf diese Weise wird der 6-Formyl- $\Delta^{3,5}$ -



3-Äthyläther erhalten, dessen 6-Formylgruppe durch vorsichtige Reduktion, zum Beispiel mit  $\text{LiAl}[\text{OC}(\text{CH}_3)_3]_3\text{H}$  in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur in die 6-Hydromethylgruppe umgewandelt werden kann. Durch Dehydratisierung mit Hilfe von beispielsweise Salzsäure kann die 6-Hydromethylgruppe umgewandelt werden in die 6,6-Methylengruppe, wobei der 3-Enoläther zu der 3-Oxo- $\Delta^4$ -Gruppe hydrolysiert wird. Durch Isomerisierung unter Einwirkung von Benzylalkohol in Gegenwart von Pd oder Pt auf Kohle, kann die 3-Oxo-6,6-methylen- $\Delta^4$ -Verbindung umgewandelt werden in die 3-Oxo-6-methyl- $\Delta^{4,6}$ -Verbindung. Die 3-Oxo-6,6-Methylen- $\Delta^4$ -Verbindung kann auch mit  $\text{H}_2$  und Pd oder Pt auf Kohle als Katalysator reduziert werden zu der 3-Oxo-6-methyl- $\Delta^4$ -Verbindung. Die 6-Formylgruppe kann auch in einer Stufe zu der 6-Methylgruppe reduziert werden durch Behandlung mit einem Edelmetall-Katalysator, wie Pt oder Pd auf Kohle, in Gegenwart von Cyclohexen als Wasserstoffdonator.

Ein Halogenatom in 6-Stellung der (19-nor-)Prenane, zum Beispiel Cl, kann eingeführt werden durch Umsetzung des 3-Enoläthers der 3-Oxo- $\Delta^4$ -Verbindung mit N-Chlor-succinimid. Die so entstandene 3-Oxo-6-chlor- $\Delta^4$ -Verbindung kann zu der entsprechenden 6-chlorverbindung isomerisiert werden mit Säure und anschließend kann das  $\Delta^6$  eingeführt werden mit einem entsprechenden Chinon, wie Chloranil, wobei man die 3-Oxo-6-chlor- $\Delta^{4,6}$ -Verbindung erhält. Die 3-Oxo-6-chlor- $\Delta^4$ -Verbindung kann auch in den entsprechenden 3-Enoläther umgewandelt werden, woraufhin dieser 3-Enoläther in die 3-Oxo-6-chlor- $\Delta^{4,6}$ -Verbindung umgewandelt wird mit Hilfe von  $\text{MnO}_2$  und Essigsäure oder eines entsprechenden Chinons, wie DDC.

Die Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen 6 und 7 kann in die 3-Oxo- $\Delta^4$ -Verbindung eingeführt werden, durch Umsetzung dieser Verbindung mit einem entsprechenden Chinon, wie Choranil oder DDC oder durch Umsetzung des 3-Enolacetats dieser Verbindung mit N-Bromsuccinimid und Dehydrobromierung der 6-Bromverbindung.

Die 1,2-Methylengruppe kann eingeführt werden durch Umsetzung eines 11,11-Alkyliden- $\Delta^{4,6}$ -3,20-dions der (19-nor-)Pregnanreihe mit DDC, wobei man die entsprechende  $\Delta^{1,4,6}$ -Verbindung erhält, die anschließend nach der Ketalisierung der 20-Oxogruppe in die entsprechende 1,2-Methylen- $\Delta^{4,6}$ -Verbindung <sup>von</sup> umgewandelt wird, mit Hilfe zum Beispiel Dimethylsulfoxoniummethyld.

Die Estergruppen in 3, 16, 17, 20 und/oder 21-Stellung der erfindungsgemäßen Endprodukte, können, <sup>falls</sup> solche vorhanden sind, abgeleitet sein von anorganischen Säuren, wie Phosphorsäuren oder von gesättigten oder ungesättigten organischen Säuren, mit 1 - 18 Kohlenstoffatomen. Die Herstellung der Ester kann durchgeführt werden nach an sich bekannten Verfahren, zum Beispiel durch Umsetzung des Hydroxysteroids mit der entsprechenden Säure oder einem funktionellen Derivat davon, wie dem Anhydrid oder dem Halogenid in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure oder Perchlorsäure oder durch Umsetzung des Produktes der Kondensationsreaktion des 17-Oxo-steroids mit einem Metallderivat eines ungesättigten Kohlenwasserstoffes ohne vorherige Hydrolyse mit der entsprechenden Säure oder mit einem funktionellen Derivat davon. Die Veresterung kann auch stattfinden, zum Beispiel durch Umsetzung des Steroids mit einem Carbonsäureanhydrid, wie beispielsweise Essigsäureanhydrid, in Gegenwart von 4-Dimethylaminopyridin und vorzugsweise in Gegenwart eines tertiären Amins, wie Trimethylamin.

Beispiele für organische Carbonsäuren, die für die Veresterung angewandt werden können, sind: Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Valeriansäure, Capronsäure, Önanthinsäure, Caprylsäure, Pelargonsäure, Caprinsäure, Undecylsäure, Laurinsäure, Tridecylsäure, Myristinsäure, Pentadecylsäure, Oleinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Adamanthancarbonsäure, Trimethylelessigsäure, Diäthylelessigsäure, Cyclohexancarbonsäure, Cyclopentylpropionsäure, Cyclohexylbuttersäure, Cyclohexylpropionsäure, Undecylensäure, Benzoesäure, Phenylelessigsäure, Phenylpropionsäure, Phenylbuttersäure, Phenoxyessigsäure, Acetyl-essigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Pimelinsäure

und Weinsäure.

Die in 3, 16, 17 und 20 und/oder 21-Stellung der Endprodukte vorkommenden Äthergruppen, soweit solche vorhanden sind, können abgeleitet sein von aliphatischen, aromatischen araliphatischen oder heterocyclischen Kohlenwasserstoffen. Beispiele für solche Äther sind der Methyläther, Butyläther, Cyclopentyläther, Tetrahydropyranyläther, Cyclohexyläther und Vinyläthyläther.

Die als Ausgangssubstanzen für das erfindungsgemäße Verfahren angewandten 11-Oxosteroide, können hergestellt werden durch Oxidation der entsprechenden  $11\alpha$ -oder  $11\beta$ -Hydroxysteroidde in 11-Stellung nach einem an sich bekannten Verfahren, zum Beispiel mit Chromsäure oder mit N-Bromacetamid in Pyridin und wasserfreiem <sup>tert.</sup>-Butanol. Bei Steroiden, die in 11-Stellung nicht substituiert sind, kann eine  $11\alpha$ -Hydroxygruppe eingeführt werden mit Hilfe eines Mikroorganismus, zum Beispiel Aspergillus Ochraceus, Rhizopus Nigricans und Pestalotia Royena, woraufhin die  $11\alpha$ -Hydroxylgruppe oxidiert wird.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltenen Verbindungen können parenteral oder oral verabreicht werden; üblicherweise nach Vermischen mit Zusätzen und gegebenenfalls mit anderen Wirkstoffen in Form von Suspensionen, Lösungen, Emulsionen oder festen pharmazeutischen Dosierungseinheiten, wie Tabletten, Pillen und Kapseln.

Die Erfindung wird an folgenden Beispielen näher erläutert.

#### Beispiel 1

a) 65 g  $11\alpha$ -Hydroxy- $\Delta^5$ -Östren-3,17-dion-3,17-diäthylenketal, das auf übliche Weise durch Umsetzen von 50 g  $11\alpha$ -Hydroxy- $\Delta^4$ -Östren-3,17-dion in Methylenchlorid mit Äthylenglykol unter Einwirkung von Triäthylorthoformiat und einer kleinen Menge p-Toluolsulfonsäure erhalten worden ist, wurden in 3,6 l

Aceton gelöst. Zu dieser Lösung wurden 54 cm<sup>3</sup> 8 n für CrO<sub>3</sub> Lösung innerhalb von 5 Minuten bei -10°C zugetropft und das Gemisch anschließend weitere 15 Minuten bei der gleichen Temperatur gerührt. Überschüssiges CrO<sub>3</sub> wurde mit Natriumbisulfit entfernt und das Aceton in Vakuum unter Zugabe von Wasser abdestilliert. Der entstandene Niederschlag wurde abfiltriert und aus Methylenchlorid/Äther umkristallisiert. Auf diese Weise erhielt man 39,7 g  $\Delta^5$ -Östren-3,11-17-trion-3,17-di-äthylenketal Fp 181-185°C.

b) Eine Lösung von 39,7 g  $\Delta^5$ -Östren-3,11-17-trion-3,17-di-äthylenketal. 400 cm<sup>3</sup> Benzol wurde zu Wittig's Reagens gegeben, das erhalten worden war, durch Behandlung von 230 g Triphenylmethyl-phosphonium-bromid in 1 l Dimethylsulfoxid mit 28 g NaH (50%ige Suspension in Öl) in 480 cm<sup>3</sup> Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur. Unter Stickstoffatmosphäre wurde das Reaktionsgemisch anschließend 3,5 Stunden bei 70°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und der entstandene Niederschlag abfiltriert. Mit Hilfe der Verteilungsextraktion wurde das entstandene Triphenylphosphin-oxid entfernt. Die steroidhaltige Phase wurde zur Trockne eingedampft und aus Methanol, enthaltend eine kleine Menge Pyridin, umkristallisiert.

Auf diese Weise erhielt man 35 g 11,11-Methylen- $\Delta^5$ -östren-3,17-dion-3,17-di-äthylenketal Fp. 205-208°C und  $[\alpha]_D^{+51}$  (CHCl<sub>3</sub>) wurden in 700 cm<sup>3</sup> Aceton suspendiert und 2 Stunden unter der Stickstoffatmosphäre mit 3,5 cm<sup>3</sup> konzentrierter Salzsäure gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde anschließend in Wasser gegossen und durch Extra tion mit Methylenchlorid weiter verarbeitet. Nach dem Umkristallisieren aus Äther erhielt man 23 g 11,11-Methylen- $\Delta^4$ -stren-3,17-dion F 200-201°C und  $[\alpha]_D$  von +296° (CHCl<sub>3</sub>).

\*

c) 35 g 11,11-Methylen- $\Delta^4$ -östren-3,17-dion-3,17-di-äthylenketal - 18 -

2361120

Beispiel 2

a) 4,4 g  $\Delta^4$ -Östren-11,17-dion, das erhalten worden war durch Oxidation der entsprechenden  $11\alpha$ -Hydroxyverbindung mit Chromsäure wurden 3 Stunden in einem Gemisch von 74 cm<sup>3</sup> Toluol, 4 cm<sup>3</sup> Äthylenglykol, 4 cm<sup>3</sup> Äthylorthoformiat und 0,13 g p-Toluolsulfonsäure unter Rückfluß erhitzt.

Nach dem Aufarbeiten durch Extraktion erhielt man 4,9 g  $\Delta^4$ -Östren-11,17-dion-17-äthylenketal, das ohne weitere Reinigung für die Wittig-Reaktion verwendet wurde.

b) Eine Lösung von 4,9 g  $\Delta^4$ -Östren-11,17-dion-17-äthylenketal in 33 cm<sup>3</sup> Benzol wurden zu dem Wittig-Reagens zugegeben, das erhalten worden war durch Zugabe von 33 g Triphenylmethylphosphoniumbromid in 120 cm<sup>3</sup> Dimethylsulfoxid zu 4 g NaH in 50%iger Suspension in Öl in 70 cm<sup>3</sup> Dimethylsulfoxid. Das Reaktionsgemisch wurde 22 Stunden bei 60°C unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre gerührt. Nach dem Aufarbeiten erhielt man 4,7 g rohes 11,11-Methylen- $\Delta^4$ -östren-17-on-17-äthylen-ketal.

c) 4,7 g rohes 11,11-Methylen- $\Delta^4$ -östren-17-on-17-Äthylenketal wurden in 100 cm<sup>3</sup> Aceton, 0,5 cm<sup>3</sup> konzentrierte Salzsäure 2 Stunden bei Raumtemperatur hydrolysiert. Nach dem Aufarbeiten und Umkristallisieren erhielt man 2,2 g 11,11-Methylen- $\Delta^4$ -östren-17-on Fp. 140-143°C und  $[\alpha]_D$  von +244° (CHCl<sub>3</sub>).

Beispiel 3

a) Eine Lösung von 11 g  $\Delta^4$ -Östren-11,17-dion-17-äthylenketal in 190 cm<sup>3</sup> Benzol wurde zu einer Methylmagnesiumbromidlösung in Äther gegeben. Nach 3-stündigem Sieden unter Rückfluß wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt, in eine NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gegossen und extrahiert. Der erhaltene Rückstand wurde in 240 cm<sup>3</sup> Aceton aufgeschlämmt und mit 0,6 g konzentrierter Salzsäure bei Raumtemperatur 2 Stunden hydrolysiert. Nach dem Aufarbeiten durch Extraktion und Umkristallisieren aus einer kleinen Menge Methylenchlorid erhielt man 6 g  $11\alpha$ -Methyl-11 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^4$ -

östren-17-on Fp. 157-160°C und  $[\alpha]_D + 7,5^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

b) 6 g 11 $\alpha$ -Methyl-11 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^4$ -östren-17-on wurden 24 Stunden in 250 cm<sup>3</sup> Ameisensäure gerührt; dann wurde die Lösung in Wasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Der Rückstand wurde über Silicagel chromatographiert, das imprägniert war mit Silbernitrat und man erhielt bei der Isolierung 11,11-Methylen- $\Delta^4$ -stren-17-on Fp. 140-142°C.

c) Auf ähnliche Weise wie unter a) und b) beschrieben, wurden 10 g  $\Delta^5$ -östren-3,11-17-trion-3,17-di-äthylenketal umgewandelt in 2,4 g 11,11-Methylen- $\Delta^4$ -östren-3,17-dion, Fp. 200-201°C und  $[\alpha]_D + 296^\circ$  in CHCl<sub>3</sub>.

d) Auf ähnliche Weise wie unter a) und b) beschrieben, jedoch unter Verwendung von Isopropyllithium anstelle von Methylmagnesiumbromid, wurden 10 g der unter a) und c) erwähnten Ausgangssubstanzen umgewandelt in 2,2 g 11,11-Isopropyliden- $\Delta^4$ -östren-17-on bzw. 2,3 g 11,11-Isopropyliden- $\Delta^4$ -östren-3,17-dion.

#### Beispiel 4

Auf die in Beispiel 2 beschriebene Weise wurde  $\Delta^5$ -östren-11,17-dion umgewandelt in 11,11-Methylen- $\Delta^5$ -östren-17-on Fp. 126-129°C und in  $[\alpha]_D + 170^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>) und  $\Delta^{5(10)}$ -östren-11,17-dion in 11,11-Methylen- $\Delta^{5(10)}$ -östren-17-on.

#### Beispiel 5

a) Eine Lösung von 5,5 g 3-Hydroxy- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien-11,17-dion-3-methyläther-17-äthylenketal in 55 cm<sup>3</sup> eines Tetrahydrofuran-Äther-Gemisches wurden zu einer Trimethyl-silyl-methyl-magnesiumchloridlösung zugetropft, die erhalten worden war durch Umsetzung von 7,8 g Magnesium in 625 cm<sup>3</sup> Äther mit 42 cm<sup>3</sup> Trimethyl-silyl-methylchlorid. Nach 2,5 stündigem Sieden und 24 stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in eine NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gegossen und durch Extraktion aufgearbeitet. Nach dem Umkristallisieren aus Äthanol erhielt man 3,8 g 3,11-Dihydroxy-11-trimethyl-silyl-methyl- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien-17-on-3-methyläther-17-äthylenketal Fp. 144-148°C.

b) 3,8 g 3,11-Dihydroxy-11-trimethyl-silyl-methyl- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien-17-on-3-methyläther-17-äthylenketal wurden 16 Stunden bei Raumtemperatur in 65 cm<sup>3</sup> Aceton und 0,15 cm<sup>3</sup> konzentrierter Salzsäure gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Kaliumacetat neutralisiert und ein kleines Volumen in Vakuum eingedampft, wobei das Steroid auskristallisiert wurde. Auf diese Weise erhielt man 2,3 g 3-Hydroxy-11,11-methylen- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien-17-on-3-methyläther Fp 173-179°C und  $[\alpha]_D + 426^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

c) 2,3 g 3-Hydroxy-11,11-methylen- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien-17-on-3-methyl-äther wurden gelöst in 85 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran und zu einer Kaliumacetylidlösung in Tetrahydrofuran bei 0-5°C gegeben. Nach zweistündigem Rühren bei 0-5°C wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet und aus Methanol umkristallisiert.

Auf diese Weise erhält man 1,4 g 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -äthynyl- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien-3,17 $\beta$ -diol-3-methyläther Fp 194-198°C und  $[\alpha]_D + 232^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>). Durch Ersatz der Kaliumacetylidlösung durch eine Natriumvinylacetylidlösung, die erhalten worden war durch Umsetzung von Vinylacetylen mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak, erhielt man die entsprechende 17 $\alpha$ -Buteniny-17 $\beta$ -hydroxy-Verbindung aus 3-Hydroxy-11,11-Methylen- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien-17-on 3-methyläther.

#### Beispiel 6

3,16 $\alpha$ -17 $\beta$ -Trihydroxy- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien-17-on-3-methyläther, umgesetzt mit Trimethylsilyl-methylmagnesiumchlorid. Die Reaktion wurde beendet durch Eingießen des Reaktionsgemisches in eine Ammoniumchloridlösung. Nach Aufarbeiten durch Extrahieren, Chromatographieren und Kristallisieren erhielt man 11,11-Methylen- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien-3,16 $\alpha$ ,17 $\beta$ -triol-3-methyläther.

#### Beispiel 7

Zu dem Triphenylphosphoniumäthylidreagens, das erhalten worden war durch Umsetzung von 180 g Triphenyl-äthyl-phosphoniumjodid

in 800 cm<sup>3</sup> Dimethylsulfoxid mit 21 g NaH (50%ige Suspension in Öl), in 360 cm<sup>3</sup> Dimethylsulfoxid wurden 30 g  $\Delta^2$ -Östren-3,11,17-trion-3,17-diäthylen-ketal in 300 cm<sup>3</sup> Benzol gegeben, dann wurde 22 Stunden bei 60°C gerührt. Nach dem Auarbeiten und Chromatographieren über Silicagel erhielt man 8,4 g 11,11-(E)-Äthyliden- $\Delta^2$ -östren-3,17-dion-3,17-diäthylen-ketal Fp 172-175°C und  $[\alpha]_D + 47^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>) aus dem man durch Hydrolyse in Aceton mit Salzsäure bei Raumtemperatur quantitativ 11,11-(E)-Äthyliden- $\Delta^4$ -östren-3,17-dion Fp 191-193°C und  $[\alpha]_D + 268^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>) erhielt.

Auf ähnliche Weise wurde  $\Delta^5$ -Östren-11,17-dion-17-äthylen-ketal und  $\Delta^{5(10)}$ -östren-11,17-dion-17-äthylen-ketal umgewandelt in 11,11-(E)-Äthyliden- $\Delta^5$ -östren-17-on bzw. 11,11-(E)-Äthyliden- $\Delta^{5(10)}$ -östren-17-on.

#### Beispiel 8

a) Zu einer Suspension von 5 g 11,11-(E)-Äthyliden- $\Delta^4$ -östren-3-17-dion 55 cm<sup>3</sup> Methanol wurden bei 0°C nach einander 5 cm<sup>3</sup> Äthan-dithiol und 5 cm<sup>3</sup> BF<sub>3</sub>-Ätherat zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde eine weitere Stunde bei dieser Temperatur gerührt und dann der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit kaltem Methanol gewaschen und in Vakuum getrocknet.

Auf diese Weise erhielt man 5,0 g 11,11-(E)-Äthyliden- $\Delta^4$ -östren-3,17-dion-3-äthylen-dithioketal Fp 204-206°C und  $[\alpha]_D + 234^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

b) 5,0 g 11,11-(E)-Äthyliden- $\Delta^4$ -östren-3,17-dion-3-äthylen-dithioketal wurden 2 Stunden bei Raumtemperatur in 42 cm<sup>3</sup> Äthanol mit 1,2 g NaBH<sub>4</sub> gerührt. Das überschüssige NaBH<sub>4</sub> wurde mit 50%iger Essigsäure ersetzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und der Niederschlag abfiltriert. Auf diese Weise erhielt man 5,0 g 11,11-(E)-Äthyliden-17 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^4$ -östren-3-on-3-äthylen-dithioketal Fp 189-190°C und  $[\alpha]_D + 187^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

c) 5,0 g 11,11-(E)-Äthyliden-17 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^4$ -östren-3-on-3-äthylen-dithioketal wurden gelöst in 25 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran und

409824/1148



zugegeben zu einer Lösung von 3,5 g Natrium in 125 cm<sup>3</sup> flüssigem NH<sub>3</sub> bei -40°C. Nach 30 Minuten langem Rühren bei dieser Temperatur wurde das überschüssige Natrium durch vorsichtige Zugabe von Äthanol zerstört. Der Ammoniak wurde abgedampft. Nach dem Aufarbeiten und Umkristallisieren auf Äthanol erhielt man 3,0 g 11,11-(E)-Äthyliden- $\Delta^4$ -östren-17 $\beta$ -ol Fp. 139-141°C und  $[\alpha]_D^{20} + 170^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

d) 3,0 g 11,11-(E)-Äthyliden- $\Delta^4$ -östren-17 $\beta$ -ol wurden in 150 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst und unter Rühren 4,8 cm<sup>3</sup> 8 n. CrO<sub>3</sub> bei -10°C zugetropft.

Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen, abfiltriert und an Äthanol umkristallisiert.

Auf diese Weise erhielt man 2,5 g 11,11-(E)-Äthyliden- $\Delta^4$ -östren-17- Fp 92-93°C und  $[\alpha]_D^{20} + 226^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

#### Beispiel 9

a) Zu einer Lösung von 0,5 g 11,11-Methylen- $\Delta^4$ -östren-3,17-dion in 20 cm<sup>3</sup> Methanol und 8 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid wurde eine Lösung von 75 mg NaBH<sub>4</sub> und 120 mg NaOH in 6 cm<sup>3</sup> Methanol unter Stickstoffatmosphäre innerhalb von 30 Minuten bei 0-5°C zugegeben. Nach einer Stunde weiterem Rühren bei 0-5°C und Aufarbeiten erhielt man 1,5 g rohes 11,11-Methylen-17 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^4$ -östren-3-on.

b) 1,5 g 11,11-Methylen-17 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^4$ -östren-3-on wurden gelöst in einem Gemisch von 6 cm<sup>3</sup> Aceton und 2 cm<sup>3</sup> Pyridin und 3 Stunden bei Raumtemperatur mit 1,2 cm<sup>3</sup> Phenylpropionsäurechlorid gerührt. Dieses Reaktionsgemisch wurde sodann in eine wässrige Natriumbicarbonatlösung gegossen und nach 2-stündigem Rühren durch Extraktion aufgearbeitet. Nach Chromatographieren über Silicagel und Kristallisieren aus Hexan erhielt man 1,1 g 11,11-Methylen-17 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^4$ -östren-3-on-17 $\beta$ -phenyl-propionat Fp 121-123°C und  $[\alpha]_D^{20} + 138^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

Auf ähnliche Weise wurde 11,11-Methylen-17 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^4$ -östren-3-on umgewandelt zu dem entsprechen 17 $\beta$ -Acylat, das abgeleitet ist von Essigsäure, Buttersäure, Valeriansäure, Undecylensäure,

Adamantancarbonsäure, Phenoxyessigsäure, Benzoesäure und Laurinsäure.

### Beispiel 10

a) 3,5 g 11,11-Methylen- $\Delta^4$ -östren-3,17-dion wurden in 14 cm<sup>3</sup> Methanol mit 1,5 cm<sup>3</sup> Pyrrolidin 5 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abfiltriert und mit kaltem Methanol gewaschen. Auf diese Weise erhielt man 4,0 g 3-N-Pyrrolidinyl-11,11-methylen- $\Delta^{3,5}$ -östradien-17-on. 4,0 g 3-N-Pyrrolidinyl-11,11-methylen- $\Delta^{3,5}$ -östradien-17-on wurden zu einer Kaliumacetylidlösung gegeben, die hergestellt worden war, durch Einleiten von Acetylen in eine Suspension von 6,2 g Kalium-tert.-butylat in 190 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran. Nach 45 Minuten langem Rühren bei 0-5°C wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen, abfiltriert und in einem Gemisch von Essigsäure, Wasser, Methanol und Natriumacetat aufgeschlämmt, um die 3-Pyrrolidingruppe abzuspalten.

Nach dem Aufarbeiten durch Filtrieren, Chromatographieren über Silicagel und Kristallisieren aus Hexan erhielt man 3,0 g 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -äthynyl-17 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^4$ -östren-3-on Fp 212-213°C und  $[\alpha]_D^{25} + 103^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

b) Das entsprechend Beispiel 10a) erhaltene 17 $\alpha$ -Äthynyl wurde mit Hilfe von vorhydriertem Pd auf Bariumsulfat (5%) selektiv hydriert zu 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -vinyl-17 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^4$ -östren-3-on. Nach weiterer Reduktion bis zur Aufnahme von 2 Mol Wasserstoff erhielt man 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -äthyl-17 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^4$ -östren-3-on.

c) Durch Verestern der in den Beispielen 10 a) und b) erhaltenen Verbindungen erhielt man deren 17 $\beta$ -Acylate, die abgeleitet sind von Essigsäure, Önath-säure, Capronsäure und Phenylpropionsäure.

d) Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 10 a) beschrieben wurde 1 g 11,11-Isopropyliden- $\Delta^4$ -östren-3,17-dion umgewandelt in 0,6 g 11,11-Isopropyliden-17 $\alpha$ -äthynyl-17 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^4$ -östren-3-on.

- e) Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 10 a) beschrieben, unter Verwendung von Butyllithium anstelle von Kaliumacetylid wurden 2 g 11,11-Methylen- $\Delta^4$ -östren-3,17-dion umgewandelt in 1,2 g 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -butyl-17 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^4$ -östren-3-on.
- f) 2 g 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -äthynyl-17 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^4$ -östren-3-on-17 $\beta$ -acetat, erhalten entsprechend Beispiel 10 c) wurden in 3-Stellung mit NaBH<sub>4</sub> in alkalischem Medium reduziert zu 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -äthynyl- $\Delta^4$ -östren-3 $\beta$ -17 $\beta$ -diol-17 $\beta$ -acetat, anschliessend die 3 $\beta$ -Hydroxygruppe mit Essigsäureanhydrid/ pyridin acetyliert. Man erhielt 1,6 g 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -äthynyl- $\Delta^4$ -östren-3 $\beta$ -diol 3 $\beta$ , 17 $\beta$ -di-acetat.

### Beispiel 11

2,0 g 11,11-Methylen- $\Delta^4$ -östren-17-on, gelöst in 11 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran, wurden zu einer Kaliumacetylidlösung in Tetrahydrofuran bei 0-5°C zugegeben. Nach 45-minütigem Rühren bei dieser Temperatur wurde das Reaktionsgemisch durch Extrahieren aufgearbeitet. Beim Reinigen mit Hilfe der Säulenchromatographie und Umkristallisieren aus Methanol erhielt man 1,7 g 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -äthynyl- $\Delta^4$ -östren-17 $\beta$ -ol Fp 143-145°C und  $[\alpha]_D^{25} + 74^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

Auf ähnliche Weise, ausgehend von 11,11-(E)-Äthyliden- $\Delta^4$ -östren-17-on, erhielt man das reine 11,11-(E)-Äthyliden-17 $\alpha$ -äthynyl- $\Delta^4$ -östren-17 $\beta$ -ol als Öl  $[\alpha]_D^{25} + 54^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>); ausgehend von 11,11-Methylen- $\Delta^5$ -östren-17-on das reine 11,11-Methylen-17-äthynyl- $\Delta^5$ -östren-17 $\beta$ -ol Fp 155-157°C und  $[\alpha]_D^{25} + 1^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>); und ausgehend von 11,11-Methylen- $\Delta^{5(10)}$ -östren-17-on das reine 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -äthynyl- $\Delta^{5(10)}$ -östren-17 $\beta$ -ol.

Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 10 b) beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen durch selektive Reduktion der 17 $\alpha$ -Äthynylgruppe erhalten:

11,11-Methylen-17 $\alpha$ -vinyl- $\Delta^4$ -östren-17 $\beta$ -ol, 2361120  
 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -äthyl- $\Delta^4$ -östren-17 $\beta$ -ol,  
 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -vinyl- $\Delta^5$ -östren-17 $\beta$ -ol,  
 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -äthyl- $\Delta^5$ -östren-17 $\beta$ -ol,  
 11,11-(E)-Äthyliden-17 $\alpha$ -vinyl- $\Delta^4$ -östren-17 $\beta$ -ol und  
 11,11-(E)-Äthyliden-17 $\alpha$ -äthyl- $\Delta^4$ -östren-17 $\beta$ -ol.

Die wie oben erhaltenen 17 $\beta$ -Hydroxyverbindungen wurden durch Veresterung mit Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Pyridin in die 17 $\beta$ -Acetate umgewandelt.

### Beispiel 12

a) 3,0 g 11,11-Methylen- $\Delta^4$ -östren-17-on wurden in 40 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran gelöst und zu einer Allylmagnesiumbromidlösung in Äther gegeben.

Nach 2-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegossen, enthaltend Schwefelsäure. Nach dem Aufarbeiten durch Extrahieren, Chromatographieren über Silicagel und Kristallisieren aus Hexan erhielt man 2,7 g 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -allyl- $\Delta^4$ -östren-17 $\beta$ -ol Fp 38-43°C und  $[\alpha]_D^{20} + 62^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

Durch Ersatz des Allylmagnesiumbromids durch Propylmagnesiumbromid, Butenylmagnesiumbromid und Propargylmagnesiumbromid erhielt man die entsprechenden 17 $\alpha$ -Propyl-, 17 $\alpha$ -Butenyl- und 17 $\alpha$ -Propargyl-derivate.

b) Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 12 a) beschrieben, ausgehend von 11,11-Methylen-18-methyl- $\Delta^4$ -östren-17-on und unter Verwendung von Allylmagnesiumbromid, Propinylmagnesiumbromid, Propadienylmagnesiumbromid und Butadienylmagnesiumbromid erhielt man die folgenden Verbindungen:

11,11-Methylen-17 $\alpha$ -allyl-18-methyl- $\Delta^4$ -östren-17 $\beta$ -ol,  
 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -propinyl-18-methyl- $\Delta^4$ -östren-17 $\beta$ -ol,  
 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -propadienyl-18-methyl- $\Delta^4$ -östren-17 $\beta$ -ol, bzw.  
 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -butadienyl-18-methyl- $\Delta^4$ -östren-17 $\beta$ -ol.

c) Die in den Beispielen 12 a) und b) erhaltenen 17 $\beta$ -Hydroxyverbindungen wurden durch Veresterung in die 17 $\beta$ -Ester umgewandelt, die abgeleitet sind von Essigsäure, Propionsäure, Phenylpropionsäure und Palmitinsäure und durch Verätherung in die 17 $\beta$ -Methyl-, 17 $\beta$ -Butyl-, 17 $\beta$ -Tetra-hydro-pyranyl- bzw. 17 $\beta$ -Äthyl-vinyläther.

### Beispiel 13

Eine Äthyllithiumlösung in einem Gemisch von Tetrahydrofuran und Äther wurde bei -5° bis -10°C zu einer Lösung von 2,8 g 11,11-Methylen- $\Delta^4$ -östren-17-on in 32 cm<sup>3</sup> Benzol und 40 cm<sup>3</sup> Äther getropft.

Nach 30-minütigem Rühren bei -5° bis -10°C wurde das Reaktionsgemisch mit 2 n H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert und dann in Wasser gegossen und extrahiert. Durch Chromatographieren über Silicagel und Kristallisieren aus Methanol erhielt man 2,2 g 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -äthyl- $\Delta^4$ -östren-17 $\beta$ -ol Fp 83-87°C und  $[\alpha]_D^{25} + 126^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

Auf ähnliche Weise erhielt man ausgehend von 11,11-(E)-Äthyliden- $\Delta^4$ -östren-17-on, 11,11-(E)-Äthyliden-17 $\alpha$ -äthyl- $\Delta^4$ -östren-17 $\beta$ -ol.

Durch Veresterung wurden die erhaltenen Verbindungen in die 17 $\beta$ -Acylate umgewandelt, die abgeleitet sind von Essigsäure, Phenylpropionsäure, Caprinsäure und Bernsteinsäure.

### Beispiel 14

a) Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 1 beschrieben wurde 11 $\alpha$ -Hydroxy-18-methyl- $\Delta^4$ -östren-3,17-dion umgewandelt in 11,11-Methylen-18-methyl- $\Delta^4$ -östren-3,17-dion Fp 153-154°C und  $[\alpha]_D^{25} + 223^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

b) Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 8 a) beschrieben, wurden 2,4 g 11,11-Methylen-18-methyl- $\Delta^4$ -östren-3,17-dion umgewandelt in 2,5 g 11,11-Methylen-18-methyl- $\Delta^4$ -östren-3,17-dion-3-äthylen-dithioacetal Fp 185-187°C und  $[\alpha]_D + 188^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>) und auf ähnliche Weise wie in Beispiel 8 b) bis d) beschrieben, wurden 2,5 g dieser Verbindung umgewandelt in 1,2 g 11,11-Methylen-18-methyl- $\Delta^4$ -östren-17-on Fp 96-99°C und  $[\alpha]_D + 166^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

#### Beispiel 15

Eine Lösung von 1,0 g 11,11-Methylen-18-methyl- $\Delta^4$ -östren-17-on in 33 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran wurde zu einer Lösung von Kaliumacetylid in Tetrahydrofuran gegeben. Nach 2-stündigem Rühr bei 0-5°C wurde das Reaktionsgemisch mit 2 n H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> angesäuert und weiterverarbeitet. Beim Chromatographieren über Silicagel und Kristallisieren aus Pentan erhielt man 0,7 g 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -äthynyl-18-methyl- $\Delta^4$ -östren-17 $\beta$ -ol Fp 109-110°C und  $[\alpha]_D + 55^\circ$  (CHCl<sub>3</sub>).

Durch Ersatz des Caliumacetylids durch Äthyllithium erhielt man auf ähnliche Weise 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -äthyl-18-methyl- $\Delta^4$ -östren-17 $\beta$ -ol.

- b. Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 10c beschrieben wurde 11,11-Methylen-18-methyl- $\Delta^4$ -östren-3,17-dion umgewandelt in 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -äthynyl-17 $\beta$ -hydroxy-18-methyl- $\Delta^4$ -östren-3-on, Fp. 197-198°C und  $[\alpha]_D^{25} +87,5^\circ$  in  $\text{CHCl}_3$ .

#### Beispiel 16

- a. Eine Suspension von 10 g 3-Hydroxy-11,11-methylen- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien-17-on -3-methyläther in 150 cm<sup>3</sup> Toluol, 6,5 cm<sup>3</sup> Äthylenglykol, 8 cm<sup>3</sup> Äthylorthoformiat und 0,3 g p-Toluolsulfonsäure wurde 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Gemisch mit 2 n NaOH-Lösung neutralisiert und mit Wasser gewaschen. Beim Verdampfen des Äthylens erhielt man als Rest 11 g rohes 17-Äthylenketal.
- b. Zu einer Suspension von 3,3 g Lithium in 300 cm<sup>3</sup> flüssigem  $\text{NH}_3$  bei -60°C wurde eine Lösung von 10 g 3-Hydroxy-11,11-methylen- $\Delta^{1,3,5(10)}$ -östratrien-17-on -3-methyläther-17-äthylen-ketal in 150 cm<sup>3</sup> trockenem Tetrahydrofuran gegeben. Nach einstündigem Rühren bei -60°C wurden vorsichtig 100 cm<sup>3</sup> absoluter Äthylalkohol zugetropft. Nach dem Verdampfen des  $\text{NH}_3$  wurde das Gemisch in Wasser gegossen. Beim Extrahieren mit Methylenchlorid und Eindampfen des Auszugs im Vakuum erhielt man einen Rückstand von 10,2 g 3-Methoxy-11,11-methylen- $\Delta^{2,5(10)}$ -östren-17-on -17-äthylen-ketal. Der Rückstand wurde in 1 l Methanol gelöst und mit 12,5 g Oxalsäure in 200 cm<sup>3</sup> Wasser behandelt. Nach einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch mit einer  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung neutralisiert und in Wasser gegossen. Der entstehende Niederschlag wurde abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Man erhielt 9,5 g 11,11-Methylen- $\Delta^{5(10)}$ -östren-3,17-dion.
- c. 6 g 11,11-Methylen- $\Delta^{5(10)}$ -östren-3,17-dione wurden zu einer Lösung von 0,024 cm<sup>3</sup>  $\text{BF}_3$ -Ätherat in 50 cm<sup>3</sup> Methanol gegeben. Das Gemisch wurde 4,5 h bei Raumtemperatur gerührt und dann

mit einer  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung auf einen pH-Wert von 7,8 gebracht. Das Gemisch wurde in Eiswasser, enthaltend 0,5 % Pyridin, gegossen. Der entstehende Niederschlag wurde abfiltriert, gewaschen und getrocknet. Man erhielt 6,5 g 11,11-Methylen- $\Delta^{5(10)}$ -östren-3,17-dion-3-dimethyl-ketal.

- d. 5 g des 3-Dimethyl-ketals, das in Stufe c erhalten worden war, wurden in  $140 \text{ cm}^3$  Äthanol, enthaltend  $1 \text{ cm}^3$  Pyridin, gelöst. Nach der Zugabe von 4 g  $\text{NaBH}_4$  wurde das Reaktionsgemisch 30 min unter Stickstoff unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde eine Lösung von 1,6 g KOH in  $10 \text{ cm}^3$  Wasser zugegeben und das Gemisch weitere 10 min unter Rückfluß erhitzt. Nach erneutem Abkühlen wurde das Gemisch in Eiswasser gegossen und der entstehende Niederschlag abfiltriert. Der Niederschlag (4,2 g 11,11-Methylen-17 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^{5(10)}$ -östren-3-one-3-dimethyl-ketal) wurde in  $180 \text{ cm}^3$  Methanol gelöst. Zu dieser Lösung wurden 1,62 g Oxalsäure 2 aq. in  $50 \text{ cm}^3$  Wasser gegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 1,5 h unter  $\text{N}_2$  gerührt. Nach Eingießen in Eiswasser, Abfiltrieren des entstehenden Niederschlags, Waschen und Trocknen des Niederschlags erhielt man 3,3 g 11,11-Methylen-17 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^{5(10)}$ -östren-3-one.
- e. Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 11 beschrieben wurde 11,11-Methylen- $\Delta^{5(10)}$ -östren-3,17-dion-3-dimethyl-ketal, das entsprechend Beispiel 16 c erhalten worden war, umgewandelt in 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -äthynyl-17 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^{5(10)}$ -östren-3-on-3-dimethyl-ketal und anschließend die 3-Dimethylketalgruppe mit Oxalsäure wie in Beispiel 16 d beschrieben hydrolisiert, wobei man das freie 3-Keton erhielt.

- f. Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 9 c beschrieben wurden die 17 $\beta$ -Hydroxyverbindungen, die in den Beispielen 16 d und e erhalten worden waren, umgewandelt in ihre 17 $\beta$ -Phenylpropionate und auf ähnliche Weise wurden unter Verwendung von Essigsäureanhydrid anstelle von Phenylpropionsäurechlorid die entsprechenden 17 $\beta$ -Acetate erhalten.



Beispiel 17

- a. 5 g  $\Delta^4$ -19-nor-Pregnen-3,11,20-trion wurden in 100 cm<sup>3</sup> Äthylenglykol und 50 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid gelöst. 15 cm<sup>3</sup> Triäthylorthoformiat und 0,05 g p-Toluolsulfonsäure wurden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Pyridin zugegeben, das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und dann extrahiert. Auf diese Weise erhielt man 6,4 g  $\Delta^5$ -19-nor-Pregnen-3,11,20-trion-3,20-diäthylen-ketal, das ohne weitere Reinigung für die Wittig-Reaktion verwendet wurde.
- b. Eine Lösung <sup>von</sup> 6,4 g  $\Delta^5$ -19-nor-Pregnen-3,11,20-trione-3,20-diäthylen-ketal in 65 cm<sup>3</sup> Benzol wurde zu dem Wittig-Reagens gegeben, das erhalten worden war durch Zugabe von 44 g Triphenylmethylphosphoniumbromid in 160 cm<sup>3</sup> Dimethylsulfoxid zu 5,3 g NaH (50 %ige Suspension in Öl) in 93 cm<sup>3</sup> Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur. Das Reaktionsgemisch wurde dann 5 h bei 65°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Aufarbeiten und Chromatographieren über Silicagel wurden die Fraktionen, die einen einzelnen Fleck bei der Dünnschicht-Chromatographie zeigten gesammelt. Das erhaltene 11,11-Methylen- $\Delta^5$ -19-nor-Pregnen-3,20-dione-3,20-diäthylen-ketal wurde ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet.
- c. 3,5 g 11,11-Methylen- $\Delta^5$ -19-nor-pregnen-3,20-dion-3,20-diäthylen-ketal wurden in 70 cm<sup>3</sup> Aceton suspendiert und 3 h bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre mit 0,3 cm<sup>3</sup> konzentrierter Salzsäure gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen, mit Methylenchlorid extrahiert und zur Neutralität gewaschen. Nach dem Eindampfen des Extrakts im Vakuum zur Trockne wurde der Rückstand in einem Toluol-Äthylacetat-Gemisch über Silicagel chromatographiert und umkristallisiert. Auf diese Weise erhielt man 2,3 g reines 11,11-Methylen- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,20-dion, Fp 167,5-169°C und  $[\alpha]_D^{25} +289^\circ$  in CHCl<sub>3</sub>.

d. Auf ähnliche Weise wurden 20-Hydroxy- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,11-dion und 17 $\alpha$ -Hydroxy- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,11,20-trion umgewandelt in die entsprechenden 11,11-Methylen-Verbindungen, 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,20-dion. hat einen Fp von 188-189°C und  $[\alpha]_D^{25} +155^\circ$  in  $\text{CHCl}_3$ . Durch Veresterung der 20-Hydroxy- bzw. 17 $\alpha$ -Hydroxygruppen wurden die entsprechenden Acylate erhalten, die von Ameisensäure, Essigsäure, Valeriansäure, Önanthsäure, Capronsäure und Phenylpropionsäure abgeleitet sind. 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,20-dion-17-acetat hat einen Fp von 195-197°C und  $[\alpha]_D^{25} +132^\circ$  ( $\text{CHCl}_3$ ).

e. Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 16 a bis c beschrieben wurde unter Verwendung von Triphenyl-äthyl-phosphonium-jodid\*  $\Delta^4$ -19-nor-Pregnen-3,11,20-trion umgewandelt in 11,11-(E)-Äthyliden- $\Delta^4$ -19-nor-Pregnen-3,20-dion. \*anstelle von Triphenyl-methyl-phosphonium-bromid wurde

#### Beispiel 18

a. 5 g  $\Delta^4$ -Pregnen-3,11,20-trion wurden in 100 cm<sup>3</sup> Äthylenglykol und 50 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid gelöst. Zu dieser Lösung wurden 15 cm<sup>3</sup> Triäthylorthoformiat und 0,05 g p-Toluolsulfonsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 h unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde das Gemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und Pyridin zugegeben. Nach Verdünnen mit Wasser wurde das Gemisch durch Extraktion aufgearbeitet. Auf diese Weise erhielt man 6,3 g  $\Delta^5$ -Pregnen-3,11,20-trion-3,20-diäthylen-ketal das ohne weitere Reinigung für die Grignard-Reaktion verwendet wurde.

b. 40 cm<sup>3</sup> 2 m-Methylolithium wurden zu einer Lösung von 6,3 g  $\Delta^5$ -Pregnen-3,11,20-trion-3,20-diäthylen-ketal in 150 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran gegeben. Das Gemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann in Eiswasser gegossen und die organischen Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert und aus Aceton umkristallisiert. Auf diese Weise erhielt man 4,8 g reines 11 $\alpha$ -Methyl-11 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -pregnen-3,20-dion-3,20-diäthylen-ketal.

c. 4,8 g 11 $\alpha$ -Methyl-11 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$ -pregnen-3,20-dion-3,20-diäthylen-ketal wurden 24 h bei 50°C in Ameisensäure gerührt. Das

Gemisch wurde durch Eindampfen auf ungefähr 50 cm<sup>3</sup> eingeengt und dann mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Der Rückstand wurde über Silicagel chromatographiert, das mit Silbernitrat imprägniert war, wobei man 11,11-Methylen- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion erhielt.

#### Beispiel 19

- a. 480 mg 11,11-Methylen- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion wurden suspendiert in einem Gemisch von 2,2 cm<sup>3</sup> Äthanol (100 %) und 0,37 cm<sup>3</sup> Triäthylorthoformiat. Das Gemisch wurde nach Zugabe von 6 mg p-Toluolsulfonsäure 2 h bei 0°C gerührt. Die Reaktion wurde mit Pyridin abgebrochen und die erhaltenen Kristalle abgesaugt. Auf diese Weise erhielt man 430 mg 3-Hydroxy-11,11-methylen- $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-20-on -3-äthyläther.
- b. Zu einer Lösung von 0,7 g Calcium-tert-butanolat und 6 cm<sup>3</sup> trockenem tert-Butanol, die mit Sauerstoff gesättigt war, wurden bei -10°C 430 mg 3-Hydroxy-11,11-methylen- $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-20-on -äthyläther gegeben. Nach 1,5-stündigem Durchleiten von Sauerstoff durch das Gemisch wurde dieses in Eiswasser, enthaltend 3 cm<sup>3</sup> Essigsäure gegossen. Der erhaltene Niederschlag wurde abfiltriert, in 10 cm<sup>3</sup> Äthanol und 10 cm<sup>3</sup> Essigsäure gelöst und die Lösung mit 1,3 g Zinkstaub 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Zink wurde abfiltriert und das Filtrat in Wasser gegossen. Nach Extraktion mit Äthylacetat wurde der Rückstand chromatographiert und umkristallisiert. Man erhielt 110 mg 17 $\alpha$ -Hydroxy-11,11-methylen- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion.

#### Beispiel 20

2,6 g 17 $\alpha$ -Hydroxy-11,11-methylen- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion wurden suspendiert in einer Lösung von 99 mg p-Toluolsulfonsäure in 13 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid. Das Gemisch wurde auf 80°C erhitzt und 30 min auf dieser Temperatur gehalten. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegossen und dann mit Methylenchlorid extrahiert. Der Rückstand wurde in 40 cm<sup>3</sup> Methanol aufgenommen und 45 min mit 0,5 g Kaliumcarbonat in 1,8 cm<sup>3</sup> Wasser bei Raumtemperatur gerührt.

236112G

Nach dem Eingießen in Wasser wurde das Reaktionsgemisch mit Methylenchlorid extrahiert und der Rückstand über Silicagel chromatographiert. Beim Eluieren mit einem Toluol-Äthylacetat-Gemisch (1 : 1) und Kristallisieren der reinen Fraktionen aus Diäthyläther erhielt man 1,3 g reines 17 $\alpha$ -Hydroxy-11,11-methylen- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion-17 $\alpha$ -acetat.

#### Beispiel 21

- a. Eine Suspension von 5 g 17 $\alpha$ -Hydroxy-11,11-methylen- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion-17 $\alpha$ -acetat in 25 cm<sup>3</sup> Äthanol (100 %) wurde 2 h bei Raumtemperatur mit 7 cm<sup>3</sup> Triäthylorthoformiat in Gegenwart von 40 mg p-Toluolsulfonsäure gerührt. Die Reaktion wurde mit Pyridin abgebrochen und der Niederschlag abfiltriert. Auf diese Weise erhielt man 4,8 g 3,17 $\alpha$ -Dihydroxy-11,11-methylen- $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-20-on-3-äthyläther-17 $\alpha$ -acetat.
- b. 4,8 g 3,17 $\alpha$ -Dihydroxy-11,11-methylen- $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-20-on-3-äthyläther-17 $\alpha$ -acetat wurden gelöst in 100 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid. Getrennt wurden 3,8 cm<sup>3</sup> Phosphorylchlorid, 11 cm<sup>3</sup> Dimethylformamid und 33 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid vermischt um das Vilsmeier-Reagens zu erhalten. Die beiden Lösungen wurden unter Rühren bei 0°C miteinander vermischt und 1 h bei dieser Temperatur gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit 55 cm<sup>3</sup> einer wässrigen Lösung, enthaltend 20 Gew.-% Natriumacetat verdünnt und das verdünnte Gemisch mit Äthylacetat extrahiert.

Der erhaltene Rückstand bestehend aus 5,1 g rohem 3,17 $\alpha$ -Dihydroxy-6-formyl-11,11-methylen- $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-20-on-3-äthyläther-17 $\alpha$ -acetat wurde ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet.

- c. Der in Stufe b erhaltene Rückstand wurde in 150 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran gelöst. Die Lösung wurde vermischt mit 5,8 g LiAl /  $\overline{\text{OC}}$  (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in 0,5 n Schwefelsäure gegossen und der entstehende Niederschlag abfiltriert. Ausbeute: 4,9 g rohes 3,17 $\alpha$ -Dihydroxy-6-hydroxymethyl-11,11-methylen- $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-20-

on-3-äthyläther-17 $\alpha$ -acetat.

d. Das in Stufe c erhaltene Keton wurde vermischt mit 50 cm<sup>3</sup> Ameisensäure und das Gemisch 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Von dem Auszug wurde das Chloroform abgedampft und der verbleibende Rückstand über Silicagel chromatographiert. Auf diese Weise erhielt man 1,8 g reines 6,6;11,11-Dimethylen-17 $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion-17-acetat.

#### Beispiel 22

Zu einer Lösung von 2 g 6,6; 11,11-Dimethylen-17 $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion-17 $\alpha$ -acetat in 40 cm<sup>3</sup> Äthanol wurde 1 g Natriumacetat 0 aq. und anschließend 0,6 g Pd auf Kohle (5 %) gegeben. Bei der Siedetemperatur wurden 13 cm<sup>3</sup> einer 5 %igen Lösung von Benzylalkohol in Äthanol im Laufe von 40 min zuge tropft. Dann wurde der Katalysator abgesaugt und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde umkristallisiert und man erhielt 1,3 g 6-Methyl-11,11-methylen-17 $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion-17-acetat ( $\epsilon_m = 24500$  bei  $\lambda_{max} = 287$  nm).

#### Beispiel 23

Ein Gemisch von 1 g 6,6;11,11-Dimethylen-17 $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion-17 $\alpha$ -acetat, 3 cm<sup>3</sup> Cyclohexanon und 200 mg 5 %-Pd auf Kohle als Katalysator in 50 cm<sup>3</sup> 100 %igem Äthanol wurde 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Nach dem Umkristallisieren erhielt man 0,75 g 6 $\alpha$ -Methyl-11,11-methylen-17 $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion-17 $\alpha$ -acetat ( $\epsilon_m = 15100$  bei  $\lambda_{max} = 240$  nm).

#### Beispiel 24

a. Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 18 beschrieben unter Verwendung von Äthyllithium bzw. Propyllithium anstelle von Methyl-

lithium wurde  $\Delta^4$ -Pregnen-3,11,20-trion umgewandelt in 11,11-(E)-Äthyliden- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion bzw. 11,11-(E)-propyliden- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion.

- b. Das in Beispiel 18 beschriebene Verfahren wurde durchgeführt mit 6 $\alpha$ -Methyl- $\Delta^4$ -pregnen-3,11,20-trion; 17 $\alpha$ -Acetoxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,11,20-trion; 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -Dimethyl- $\Delta^4$ -pregnen-3,11,20-trion; 6 $\alpha$ -Methyl-17 $\alpha$ -acetoxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,11,20-trion und 16,16-Methylen-17 $\alpha$ -acetoxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,11,20-trion und ergab 6 $\alpha$ -Methyl-11,11-methylen- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion; 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -acetoxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion; 11,11-Methylen-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -dimethyl- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion; 6 $\alpha$ -Methyl-11,11-methylen-17 $\alpha$ -acetoxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion bzw. 11,11; 16,16-Dimethylen-17 $\alpha$ -acetoxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion.

#### Beispiel 25

Auf ähnliche Weise wie in Beispiel 20 beschrieben wurde 17 $\alpha$ -Hydroxy-11,11-methylen- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion umgewandelt in die entsprechenden 17 $\alpha$ -Acylate, abgeleitet von Ameisensäure, Valeriansäure, Önanthensäure, Capronsäure bzw. Phenylpropionsäure.

#### Beispiel 26

- a. Zu einer Lösung von 2 g 3,17 $\alpha$ -Dihydroxy-11,11-methylen- $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-20-on-3-äthyläther-17 $\alpha$ -acetat in 25 cm<sup>3</sup> Aceton wurden nacheinander bei 0°C 0,65 g Natriumacetat 3 aq in 4,6 cm<sup>3</sup> Wasser, 0,65 g N-Chlorsuccinimid und 0,5 cm<sup>3</sup> Essigsäure gegeben. Nach 2-stündigem Rühren bei 0 bis 5°C wurde das Reaktionsgemisch in Eiswasser gegossen und der entstehende Niederschlag abfiltriert. Auf diese Weise erhielt man 2,1 g rohes 6 $\beta$ -Chlor-11,11-methylen-17 $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion-17 $\alpha$ -acetat, das ohne weitere Reinigung für die nächste Stufe verwendet wurde.
- b. 2,1 g des in Stufe a erhaltenen Diketons wurden in einem Gemisch von 3 cm<sup>3</sup> absolutem Alkohol, 1,7 cm<sup>3</sup> Triäthylorthoformiat und 12 mg p-Toluolsulfonsäure 1,5 h bei 0°C gerührt. Die Reaktion wurde abgebrochen durch Zugabe von Pyridin und das Gemisch in Wasser gegossen. Beim Extrahieren mit Benzol

und Eindampfen des Auszugs zur Trockne erhielt man einen Rückstand von 2,2 g 3,17 $\alpha$ -Dihydroxy-6-chlor-11,11-methylen- $\Delta^{3,5}$ -pregnadien-20-on-3-äthyläther-17 $\alpha$ -acetat.

c. Eine Lösung von 2,2 g des in Stufe b erhaltenen Ketons in 8 cm<sup>3</sup> trockenem Dioxan wurde zu einer Suspension von 8,2 g MnO<sub>2</sub> in 100 cm<sup>3</sup> Essigsäure und 8 cm<sup>3</sup> Wasser getropft. Nach 3-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Mangansalz abfiltriert, das Filtrat mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Nach Eindampfen des Auszugs zur Trockne wurde der Rückstand über Silicagel chromatographiert und die reinen Fraktionen zusammengegeben. Nach dem Umkristallisieren erhielt man reines 6-Chlor-11,11-methylen-17 $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-3,20-dion-17 $\alpha$ -acetat.

#### Beispiel 27

Eine Lösung von 1 g 6-Chlor-11,11-methylen-17 $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-3,20-dion-17 $\alpha$ -acetat in 20 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran wurde bei Raumtemperatur mit 1,13 g LiAl [ $\overline{\text{O}}\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ]<sub>3</sub>H 2 h gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und der entstehende Niederschlag abfiltriert und getrocknet. Der getrocknete Niederschlag wurde bei Raumtemperatur 16 h in Pyridin-Essigsäureanhydrid reacetyliert. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser gegossen. Der entstehende Niederschlag wurde abfiltriert und durch Umkristallisieren gereinigt. Man erhielt reines 3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -Dihydroxy-6-chlor-11,11-methylen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-20-on-3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diacetat.

#### Beispiel 28

Zu einer Lösung von 1 g 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion in 50 cm<sup>3</sup> CH<sub>3</sub>J wurden 3 g Ag<sub>2</sub>O gegeben. Das Gemisch wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch in Wasser gegossen. Beim Extrahieren und weiterem Reinigen durch Chromatographieren erhielt man 0,3 g 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion-17 $\alpha$ -methyläther.

2361120

Beispiel 29

Ein Gemisch von 1 g 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion-17 $\alpha$ -acetat und 1 g Chloranil in 25 cm<sup>3</sup> Dichloräthan wurde 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das entstehende Tetrachlorhydrochinon abfiltriert. Das Filtrat wurde zur Trockne eingedampft und der erhaltene Rückstand chromatographiert. Man erhielt reines 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-3,20-dion-17 $\alpha$ -acetat.

Beispiel 30

Zu einer Lösung von 2 g 11,11-Methylen-17 $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion in einem Gemisch von 18 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid und 5 cm<sup>3</sup> Methanol wurden 1,5 g Calciumoxid gegeben. Zu der erhaltenen Suspension wurde eine Lösung von 0,35 g Calciumchlorid und 1,9 g Jod in 10 cm<sup>3</sup> Methanol bei Raumtemperatur unter Stickstoffatmosphäre im Laufe von 45 min zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend bis zur vollständigen Entfärbung gerührt und anschließend die Calciumsalze abfiltriert. Nach der Zugabe von Wasser zu dem Filtrat wurde die Methylenchloridschicht abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum bei niedriger Temperatur zur Trockne eingedampft. Der erhaltene Rückstand wurde in 20 cm<sup>3</sup> Dimethylformamid gelöst und 2,3 g wasserfreies Calciumacetat wurden zu der Lösung zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 60°C erhitzt und 2 h bei dieser Temperatur gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen und durch Extrahieren mit Äthylacetat aufgearbeitet. Der Auszug wurde getrocknet und zur Trockne eingedampft und der Rückstand über Silicagel chromatographiert und umkristallisiert. Man erhielt reines 11,11-Methylen-17 $\alpha$ ,21-dihydroxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion-21-acetat.

Beispiel 31

a. Eine Suspension von 10 g 11,11-Methylen- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion und 9 g Chloranil in 200 cm<sup>3</sup> Dichloräthan wurde 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das entstandene



Tetrachlorhydrochinon abfiltriert, das Filtrat zur Trockne eingedampft und der Rückstand chromatographiert. Beim weiteren Reinigen durch Umkristallisieren erhielt man 6 g reines 11,11-Methylen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-3,20-dion.

- b. Eine Suspension von 6 g 11,11-Methylen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-3,20-dion und 6 g DDC in 120 cm<sup>3</sup> Dioxan wurde 2,5 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Hydrochinon abfiltriert und das Produkt aus dem Filtrat isoliert. Beim Chromatographieren über Silicagel und Umkristallisieren erhielt man 2,4 g 11,11-Methylen- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-3,20-dion.
- c. Ein Gemisch von 2,4 g 11,11-Methylen- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-3,20-dion, 50 cm<sup>3</sup> Äthylenglykol, 25 cm<sup>3</sup> Methylenchlorid, 8 cm<sup>3</sup> Tri-äthylorthoformiat und 0,03 g p-Toluolsulfonsäure wurde 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Produkt durch Extrahieren isoliert. Man erhielt 2,7 g 11,11-Methylen- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-3,20-dion-20-äthylen-ketal.
- d. Zu einer Lösung von 2,16 g Trimethylsulfoxoniumjodid in 20 cm<sup>3</sup> trockenem Dimethylsulfoxid wurden 0,48 g NaH (50 %ige Suspension in Öl) zugegeben und anschließend das Gemisch 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2,7 g 11,11-Methylen- $\Delta^{1,4,6}$ -pregnatrien-3,20-dion-20-äthylen-ketal zugegeben und das Gemisch 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Verdünnen mit Wasser wurde das Produkt durch Extraktion isoliert. Nach dem Verdampfen des Auszuges wurde der Rückstand in 20 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst und mit 0,1 cm<sup>3</sup> 38 %iger Salzsäure 2 h bei Raumtemperatur behandelt. Das Produkt wurde durch Extrahieren, Chromatographieren über Silicagel und Umkristallisieren isoliert. Man erhielt 1 $\alpha$ ,2 $\alpha$ ,11,11-Dimethylen- $\Delta^{4,6}$ -pregnadien-3,20-dion.

### Beispiel 32

- a. 1 g 11 $\alpha$ ,21-Dihydroxy-16 $\alpha$ -äthyl- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,20-dion wurden in 50 cm<sup>3</sup> trockenem Benzol gelöst. Zu dieser Lösung wurde 5 cm<sup>3</sup> Äthylenglykol gegeben. Anschließend wurde die Lösung

15 min unter Abtrennung von Wasser zum Sieden erhitzt. Nach der Zugabe von 30 mg p-Toluolsulfonsäure wurde das Reaktionsgemisch unter Abtrennung von Wasser 4 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde eine gesättigte Lösung von  $\text{NaHCO}_3$  zugegeben und anschließend das Produkt mit Methylenchlorid isoliert. Man erhielt 11 $\alpha$ ,21-Dihydroxy-16 $\alpha$ -äthyl- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,20-dion-3,20-di-äthylen-ketal.

- b. Zu 60 cm<sup>3</sup> gekühltem Pyridin wurden unter Stickstoff 0,6 g  $\text{Cr}_2\text{O}_3$  in kleinen Anteilen gegeben. Das Gemisch enthaltend den  $\text{Cr}_2\text{O}_3$ -Pyridin-Komplex wurde auf Raumtemperatur erwärmt und anschließend 1 g des 3,20-Diketals, das in Stufe a erhalten und in 80 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst worden war, zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur zur Seite gestellt. Nach 20 h wurde es in 100 cm<sup>3</sup> Wasser, enthaltend 3 g  $\text{NaHCO}_3$  gegossen. Nach der Dampfdestillation des Gemisches wurde das Produkt mit Methylenchlorid isoliert. Man erhielt 16 $\alpha$ -Äthyl-21-hydroxy- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,11,20-trion-3,20-di-äthylen-ketal.
- c. Zu Wittig's Reagens, erhalten durch Zugabe von 0,8 g NaH ( 50 %ige Ölsuspension) in 14 cm<sup>3</sup> trockenem Dimethylsulfoxid zu einer Lösung von 6,6 g Methyltriphenylphosphoniumbromid in 25 cm<sup>3</sup> trockenem Dimethylsulfoxid unter Rühren und weitere 15 min Rühren bei Raumtemperatur eine Lösung von 1 g des in Stufe b erhaltenen Trions, das in 7 cm<sup>3</sup> trockenem Benzol gelöst war, zugegeben. Das Gemisch wurde 22 h bei 60°C unter Stickstoff gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen, der entstehende Niederschlag abfiltriert und durch eine Methanol-Wasser-Benzol-Trennung gereinigt. Man erhielt 11,11-Methylen-16 $\alpha$ -äthyl-21-hydroxy- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,20-dion-3,20-di-äthylen-ketal.
- d. 1 g des in Stufe c erhaltenen Diketals wurde in 50 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und anschließend 5 cm<sup>3</sup> 8 %iger Schwefelsäure zu der Lösung zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch in Wasser gegossen, mit einer Lösung von  $\text{NaHCO}_3$  neutralisiert und das

236112G

Produkt mit Methylenchlorid isoliert und durch Chromatographieren gereinigt. Man erhielt 11,11-Methylen-16 $\alpha$ -äthyl-21-hydroxy- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,20 dion.

- e. Bei dem unter a bis d beschriebenen Verfahren unter Verwendung von 11 $\alpha$ ,21-Dihydroxy-16 $\alpha$ -methyl- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,20 dion; 11 $\alpha$ -Hydroxy-16 $\alpha$ -isopropyl- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion; 11 $\alpha$ ,21-Dihydroxy-16 $\alpha$ -butyl- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion und 11 $\alpha$ -Hydroxy-16 $\alpha$ -methyl- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion erhält man 11,11-Methylen-16 $\alpha$ -methyl-21- $\alpha$ -hydroxy- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,20-dion; 11,11-Methylen-16 $\alpha$ -isopropyl- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion; 11,11-Methylen-16 $\alpha$ -butyl-21-hydroxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion bzw. 11,11-Methylen-16 $\alpha$ -methyl- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion.

#### Beispiel 33

- a. 1 g 11,11-Methylen-16 $\alpha$ -äthyl-21-hydroxy- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,20-dion wurde in 7 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst. Nach dem Abkühlen auf -20°C wurden 0,4 cm<sup>3</sup> Methansulfonylchlorid unter Stickstoff zugegeben und anschließend das Gemisch 2,5 h bei -20°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in 70 cm<sup>3</sup> Eiswasser gegossen, 30 min gerührt und anschließend mit Methylenchlorid extrahiert. Der Auszug wurde getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Man erhielt 11,11-Methylen-16 $\alpha$ -äthyl-21-hydroxy- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,20-dion-21-mesylat.
- b. 1 g des nach Stufe a erhaltenen 21-Mesylats wurde in 35 cm<sup>3</sup> Aceton gelöst. Eine Lösung von 6,5 g Natriumjodid in 50 cm<sup>3</sup> Aceton wurde zugegeben und anschließend das Reaktionsgemisch 30 min unter Stickstoff unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch in 500 cm<sup>3</sup> Wasser gegossen. Der Niederschlag wurde abgesaugt. Man erhielt 11,11-Methylen-16 $\alpha$ -äthyl-21-jod- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,20-dion.

#### Beispiel 34

1 g 11,11-Methylen-16 $\alpha$ -äthyl-21-jod- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,20-dion wurde in 30 cm<sup>3</sup> Acetonitril gelöst. Nach der Zugabe von 3,4 cm<sup>3</sup> einer 25 %igen Lösung von AgF in Wasser wurde die Lösung in der Dunkelheit 20 h bei 65°C unter Stickstoffatmosphäre gerührt.

Nach dem Abkühlen wurden die Silbersalze über Hyflo abfiltriert und anschließend mit Acetonitril gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden in 300 cm<sup>3</sup> Eiswasser gegossen und der entstehende Niederschlag abgesaugt. Der Rückstand wurde durch Chromatographieren über Silicagel gereinigt. Man erhielt 11,11-Methylen-16 $\alpha$ -äthyl-21-fluor- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,20-dion.

#### Beispiel 35

Die Verfahren der Beispiele 33 und 34 unter Verwendung von 11,11-Methylen-16 $\alpha$ -methyl-21-hydroxy- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,20-dion und 11,11-Methylen-16 $\alpha$ -butyl-21-hydroxy- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion ergaben 11,11-Methylen-16 $\alpha$ -methyl-21-fluor- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,20-dion bzw. 11,11-Methylen-16 $\alpha$ -butyl-21-fluor- $\Delta^4$ -pregnen-3,20-dion.

#### Beispiel 36

- a. 1 g 11,11-Methylen-16 $\alpha$ -äthyl-21-hydroxy- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,20-dion wurde in einem Gemisch aus 4 cm<sup>3</sup> Essigsäureanhydrid und 0,4 cm<sup>3</sup> Pyridin suspendiert. Zu dem Gemisch wurden 2,3 cm<sup>3</sup> Acetylchlorid zugegeben. Das Gemisch wurde 30 min bei Raumtemperatur gerührt und dann 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen in Eis wurde das Gemisch vorsichtig durch Zutropfen von Wasser verdünnt und anschließend 60 min gerührt. Das Produkt wurde mit Methylenchlorid isoliert. Man erhielt 3,21-Dihydroxy-11,11-methylen-16 $\alpha$ -äthyl- $\Delta^{3,5}$ -19-nor-pregnen-20-on-3,21-diacetat.
- b. 1 g des in Stufe a erhaltenen Diacetats wurde in 40 cm<sup>3</sup> Aceton und 0,015 cm<sup>3</sup> Pyridin gelöst. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung von 0,7 g Natriumacetat in 5 cm<sup>3</sup> Wasser unter Rühren zugegeben.

Das Reaktionsgemisch wurde in einem Eisbad auf ungefähr  $0^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und anschließend 0,45 g N-Bromsuccinimid und  $0,3\text{ cm}^3$  Essigsäure zugegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 1 h bei  $0^{\circ}\text{C}$  gerührt, über Hyflo filtriert und das Filtrat im Vakuum auf ungefähr  $10\text{ cm}^3$  eingeengt. Es wurde Eiswasser zu dem Rückstand zugegeben und anschließend das Gemisch mit Methylenchlorid extrahiert. Der Auszug wurde im Vakuum bei niedriger Temperatur auf ein kleines Volumen eingedampft und anschließend  $10\text{ cm}^3$  Dimethylformamid zugegeben und das restliche Methylenchlorid im Vakuum verdampft. Zu der verbleibenden Lösung wurde 1 g Lithiumbromid und 1 g Lithiumcarbonat zugegeben und anschließend das Gemisch 45 min unter Rühren unter Stickstoffatmosphäre zum rückfließenden Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch in Eiswasser, enthaltend  $2\text{ cm}^3$  Essigsäure, gegossen. Der entstehende Niederschlag wurde abgesaugt und in  $3\text{ cm}^3$  Methylenchlorid und  $4\text{ cm}^3$  Methanol gelöst. Die Lösung wurde auf  $50^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und anschließend eine Lösung von 0,13 g Natriumhydroxid in  $2\text{ cm}^3$  Methanol unter Stickstoff zugegeben. Nach 1,5-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch mit  $0,45\text{ cm}^3$  50 %iger Essigsäure neutralisiert und anschließend das Methylenchlorid im Vakuum abdestilliert. Nach dem Kühlen auf  $-15^{\circ}\text{C}$  wurden die Kristalle abgesaugt und durch Chromatographieren gereinigt. Man erhielt 11,11-Methylen-16 $\alpha$ -äthyl-21-hydroxy- $\Delta^{4,6}$ -19-nor-pregnadien-3,20-dion.

### Beispiel 37

Auf ähnliche Weise wie in den Beispielen 33 und 34 beschrieben, wurde das in Beispiel 36 erhaltene  $\Delta^{4,6}$ -Diketon über das 21-Mesylat und die 21-Jodverbindung umgewandelt in 11,11-Methylen-16 $\alpha$ -äthyl-21-fluor- $\Delta^{4,6}$ -19-nor-pregnadien-3,20-dion.

### Beispiel 38

a) 1 g 16 $\alpha$ -Äthyl-21-hydroxy- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,11,20-trion-3,20-di-äthylenketal wurde in  $11\text{ cm}^3$  trockenem Benzol und

14 cm<sup>3</sup> trockenem Diäthyläther gelöst. Nach Zugabe eines Tropfens Pyridin wurde die Lösung auf -10°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurden im Laufe einer Stunde 3,8 cm<sup>3</sup> 1,68 n Äthyllithium zugetropft und anschließend das Gemisch 0,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann in Eiswasser gegossen und der entstehende Niederschlag abgesaugt. Man erhielt 11-Äthyl-11,21-dihydroxy-16 $\alpha$ -äthyl- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,20-dion-3,20-di-äthylen-ketal.

b. 1 g des in Stufe a erhaltenen 3,20-Diketals wurde in 40 cm<sup>3</sup> Ameisensäure gelöst. Die Lösung wurde auf 50°C erhitzt und bei dieser Temperatur 6,5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen und der Niederschlag abgesaugt. Nach dem Trocknen wurde der Niederschlag in 50 cm<sup>3</sup> Methanol und 5 cm<sup>3</sup> 8 %iger Schwefelsäure gelöst. Die Lösung wurde 50 min unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Wasser zugegeben und anschließend das Gemisch mit Natriumbicarbonat neutralisiert und das Produkt mit Methylenchlorid isoliert. Man erhielt 11,11-(E)-Äthyliden-16 $\alpha$ -äthyl-21-hydroxy- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,20-dion.

c. Das oben unter a und b beschriebene Verfahren ergab bei Anwendung von 6 $\alpha$ -16 $\alpha$ -Dimethyl-21-hydroxy- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,11,20-trion-3,20-di-äthylen-ketal 6 $\alpha$ ,-16 $\alpha$ -Dimethyl-11,11-(E)-äthyliden-21-hydroxy- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,20-dion.

d. Die unter b und c erhaltenen 21-Hydroxyverbindungen wurden nach dem in den Beispielen 33 und 34 beschriebenen Verfahren in die 21-Fluorverbindungen umgewandelt.

#### Beispiel 39

a. 1 g 11,11-Methylen-16 $\alpha$ -äthyl-21-hydroxy- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,20-dion-3,20-di-äthylen-ketal 21-acetat wurde in 30 cm<sup>3</sup> trockenem Aceton gelöst. 0,1 g p-Toluolsulfonsäure wurde zu dieser Lösung gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 14 h zur Seite gestellt und anschließend mit einer wässrigen Lösung von Natriumbicarbonat neutralisiert.

Das Produkt wurde mit Methylenchlorid isoliert. Man erhielt 11,11-Methylen-16 $\alpha$ -äthyl-21-hydroxy- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,20-dion 20-äthylen-ketal 21-acetat.

- b. 1 g des in Stufe a erhaltenen Ketals wurde in 50 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran gelöst. Zu dieser Lösung wurde eine Lösung von 2,5 g LiAlH<sub>4</sub>/OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-7<sub>3</sub>H in 10 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur wurden vorsichtig 11 cm<sup>3</sup> 50 %iger Essigsäure zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen und das Produkt mit Methylenchlorid isoliert, acetyliert und durch Chromatographieren gereinigt. Man erhielt 3,21-Dihydroxy-11,11-methylen-16 $\alpha$ -äthyl- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-20-on 20-äthylen-ketal 3,21-diacetat.
- c. Auf die in Beispiel 32 d beschriebene Weise wurde das in Stufe b erhaltene Ketal hydrolysiert zu 3,21-Dihydroxy-11,11-methylen-16 $\alpha$ -äthyl- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-20-on 3,21-diacetat.

#### Beispiel 40

- a. 2 cm<sup>3</sup> Phenylpropionsäurechlorid wurde zu einer Lösung von 2 g 11,11-Methylen-16 $\alpha$ -äthyl-21-hydroxy- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,20-dion in 10 cm<sup>3</sup> Pyridin bei 0°C gegeben. Das Gemisch wurde 4 h gerührt, dann mit 2 cm<sup>3</sup> Wasser verdünnt und eine weitere Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Eiswasser gegossen. Das Produkt wurde mit Methylenchlorid isoliert und über Silicagel chromatographiert. Man erhielt 11,11-Methylen-16 $\alpha$ -äthyl-21-hydroxy- $\Delta^4$ -19-nor-pregnen-3,20-dion-21-phenylpropionat.
- b. Auf ähnliche Weise wurden die in den Beispielen 32, 36 und 38 erhaltenen 21-Hydroxyverbindungen in die entsprechenden 21-Acylate umgewandelt, die abgeleitet sind von Propionsäure, Önanthensäure, Phenylpropionsäure, Undecylensäure, Laurinsäure und Stearinsäure.

Patentansprüche:

62 XV 43

409824/1148

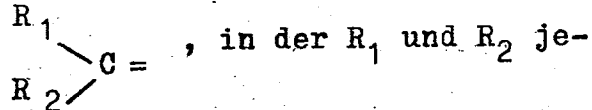
45

1A-44 119

14. November 1973

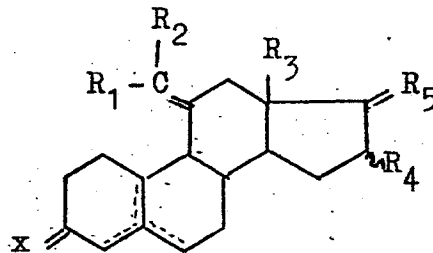
# P a t e n t a n s p r ü c h e

1. 11,11-Alkyliden-steroide mit einer Doppelbindung, ausgehend von dem Kohlenstoffatom in 5-Stellung und einer 11,11-Alkylidengruppe der Formel



, in der  $R_1$  und  $R_2$  jeweils ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Äthylgruppe bedeuten.

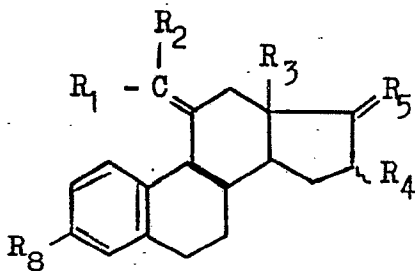
2. Steroide nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die Formel



in der  $R_1$  und  $R_2$  die oben angegebene Bedeutung haben;  $R_3$  eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;  $R_4$  ein Wasserstoffatom oder eine freie, veresterte oder verätherte Hydroxygruppe;  $R_5$  ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe  $\alpha H(BR_6)$  oder  $\alpha R_7(BR_6)$ , in der  $R_6$  eine freie, veresterte oder verätherte Hydroxygruppe und  $R_7$  eine gesättigte oder ungesättigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist; X zwei Wasserstoffatome, ein Sauerstoffatom oder die Gruppe  $H(R_8)$  bedeutet, wobei  $R_8$  eine freie, veresterte oder verätherte Hydroxygruppe ist.

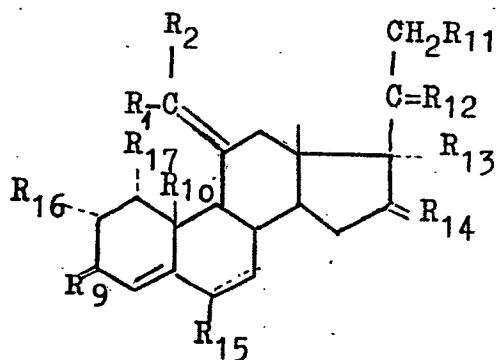


3. Steroide nach Anspruch 1, g e k e n n z e i c h n e t durch die Formel



in der  $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5$  und  $R_8$  die oben angegebene Bedeutung haben.

4. Steroide nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch die allgemeine Formel



in der  $R_1$  und  $R_2$  die oben angegebene Bedeutung haben;  $R_9$  und  $R_{12}$  jeweils ein Sauerstoffatom oder eine Gruppe  $H(R_8)$ , in der  $R_8$  eine freie, veresterte oder verätherte Hydroxygruppe ist;  $R_{10}$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe;  $R_{11}$  ein Wasserstoffatom;  $R_8$  oder ein Halogenatom;  $R_{13}$  ein Wasserstoffatom,  $R_8$

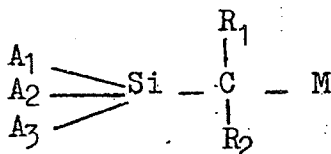
- 3 -  
47

oder eine Methylgruppe;  $R_{14}$   $H_2$ ,  $H(\text{Alkyl } 1-4 \text{ C})$  oder eine Methylen-Gruppe;  $R_{15}$  ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder eine Methylgruppe und  $R_{16}$  und  $R_{17}$  jeweils ein Wasserstoffatom oder zusammen eine Methylen-Gruppe bedeuten und zwischen den Kohlenstoffatomen in 6- oder 7-Stellung eine Doppelbindung vorhanden sein kann.

5. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ausgeht von einem 11-Oxosteroid und die 11-Oxogruppe in an sich bekannter Weise umwandelt in die 11,11-Alkylidengruppe, während andere angreifbare Oxogruppen, soweit solche vorhanden sind, temporär geschützt werden und anschließend die an sonstigen Stellen in dem 11,11-Alkylidensteroid gewünschten, noch nicht vorhandenen Substituenten nach an sich bekannten Verfahren einführt.

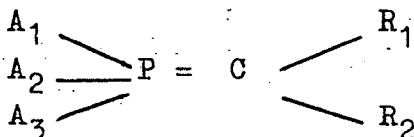
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die 11-Oxogruppe in die 11,11-Alkylidengruppe umwandelt, durch Behandlung mit

a) einem Silan der allgemeinen Formel



in der  $A_1$ ,  $A_2$  und  $A_3$  jeweils eine Alkyl- oder eine Aryl-Gruppe bedeuten,  $R_1$  und  $R_2$  die oben angegebene Bedeutung haben und M einen Magnesiumhalogenidrest oder Lithium bedeuten und anschließend das so entstandene  $\beta$ -Silyl-carbinol in einem alkalischen oder sauren Medium zersetzt oder

b) einem Phosphoran der allgemeinen Formel



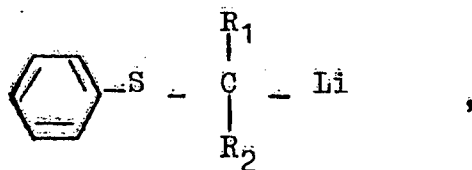
- 4 -

- 4 -

in der  $A_1$ ,  $A_2$  und  $A_3$  und  $R_1$  und  $R_2$  die oben angegebene Bedeutung haben, das vorzugsweise in situ hergestellt wird, aus dem entsprechenden Tri-aryl- oder Tri-alkyl-phosphin und einem Alkylhalogenid unter der Einwirkung einer Base, oder

c) einer Grignard-Verbindung, woraufhin die so gebildete 11-Alkyl-11-hydroxygruppe dehydratisiert oder in die 11-Alkyl-11-halogengruppe umgewandelt und dann hydrohalogeniert wird, nach an sich bekannten Verfahren oder

d) einer metallorganischen Verbindung der allgemeinen Formel



in der  $R_1$  und  $R_2$  die oben angegebene Bedeutung haben und anschließend die so entstandende 11-Hydroxy-11-phenylthioalkylgruppe verestert und dann reduktiv zu der 11,11-Alkylidengruppe zersetzt.

7. Verwendung der Steroide nach Anspruch 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln.

6243